

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Kiss István

Témavezető: Dr. Pozsgai Éva

**Akut és krónikus betegek a sürgősségin: nyugat-nílusi vírusfertőzéssel,
valamint daganatos betegséggel jelentkező páciensek jellemzői**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Koch Márton



Pécs, 2023.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés	5
2.1 A sürgősségi ellátás jellemzői: az akut esetek és krónikus betegek akut ellátása	5
2.2 A WNV fertőzés jellemzői, nemzetközi és hazai vonatkozások	6
2.3 A WNV fertőzés szövődményei, sürgősségi ellátást indokló esetek.....	9
2.4 A daganatos betegségek jelentősége, epidemiológiája és kezelésük terhe (burden of disease) az egészségügy különböző szintjein	10
2.5 A daganatos betegek sürgősségi megjelenése	11
3. Célkitűzések	13
3.1 A kutatás céljai	13
3.2 A kutatási kérdéseink.....	14
4. Módszertan.....	15
4.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan.....	15
4.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan	21
5. Eredmények	30
5.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan.....	30
5.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan	39
6. Megbeszélés	47
7. Téziseim	57
7.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan.....	57

7.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan	58
8. Konklúziók.....	59
9. Összefoglaló, Abstract	61
9.1 Összefoglaló	61
9.2 Abstract.....	63
10. Referenciák.....	65
11. Publikációk.....	72
11.1 A tézis témájához kapcsolódó publikációk.....	72
11.2 A tézishöz nem kapcsolódó egyéb publikációk	73
11.3 A tézis témájához kapcsolódó előadások	73
12. Köszönetnyilvánítás.....	74

1. Rövidítések jegyzéke

SBC, SBO – Sürgősségi Betegellátó Centrum/Osztály

WNV – West Nile virus, nyugat-nílusi vírus

WNND – West Nile neuroinvasive disease, nyugat-nílusi neuroinvazív megbetegedés

EU – Európai Unió

EEA – European Economical Area, Európai Gazdasági Térség

ED – Emergency Department, sürgősségi betegellátóhely

IgG, IgM, IgA – Immunglobulin G, M, A

ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay, enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat

PCR – Polymerase chain reaction, polimeráz-lánreakció

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ

mRS – Modified Rankin scale, módosított Rankin-skála

WNV-N index – West Nile virus neurology index, Nyugat-nílusi vírus neurológiai index

OR – Odds ratio, esélyhányados

SVKMOK – Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház

MSTR – Magyar Sürgősségi Triázs Rendszer

CTAS – Canadian Triázs and Acuity Scale, kanadai triázs skála

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása

ICD – International Statistical Classification of Diseases, Betegségek Nemzetközi Statisztikai Osztályozása

BSC –best supportive care, legjobb tüneti ellátás

CSF – Cerebrospinal fluid, liquor cerebrospinalis

GCS – Glasgow Coma Scale, Glasgow kóma skála

ITO – Intenzív terápiás osztály

CRC – colorectal cancer, colorectális daganat

2. Bevezetés

2.1 A sürgősségi ellátás jellemzői: az akut esetek és krónikus betegek akut ellátása

Az akut, sürgősségi betegellátás több szinten zajlik. Része alapellátási szinten a háziorvosi és ügyeleti rendszer, prehospitálisan kiemelt szerepe van az Országos Mentőszolgálatnak, kórházi ellátást pedig egyes speciális szakrendelések mellett döntően a sürgősségi betegellátó osztályok (SBO), centrumok (SBC) végeznek. A mindennapokban, amikor sürgősségről, sürgősségi ellátásról beszélünk, leginkább a kórházak sürgősségi osztályaira gondolunk. Vizsgálataink helyszíne is egy ilyen, 3. progresszivitású szintű sürgősségi betegellátó centrum volt (Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Sürgősségi Betegellátó Centrum). Magyarországon a sürgősségi betegellátás alanyi jogon jár, univerzálisan hozzáférhető mindenki számára (1) (1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről). Ahogy a sürgős szükség fogalmát, úgy az annak körébe tartozó kórképeket is rendelet határozza meg, ezzel pontosan definiálva azokat az egészségügyi állapotokat, melyek ellátása a sürgősségi osztályok feladata (2) (52/2006. (XII. 28.) EüM rendelet a sürgős szükség körébe tartozó egyes egészségügyi szolgáltatásokról, Melléklet az 52/2006. (XII. 28.) EüM rendelethez Sürgős szükség körébe tartozó, életet veszélyeztető állapotok és betegségek).

Kórházunkban is, mint Magyarországon a legtöbb egészségügyi intézményben, a sürgősségi osztályok „egykapus rendszerként” funkcionálnak, így az akut ellátási igényű betegek a SBO-n kerülnek primer ellátásra, a betegség fennállási idejétől, érintett szervrendszertől, alapbetegségtől függetlenül. A rendszer ezen sajátossága miatt az akut kezdetű betegségek mellett az akár évtizedek óta fennálló krónikus állapotok progressziója, valamint a leggyakoribb népbetegségek mellett az extrém ritka kórképek is a sürgősségi ellátószemélyzet ellátási feladatai közé tartoznak.

Sürgősségi osztályon dolgozó szakorvosként nap mint nap kihívásokkal szembesülök, akár a krónikus betegségek tüneteinek romlásáról, akár akutan fellépő, ritka kórképek ellátásáról van szó. Ez magyarázza, hogy a kutatásainkban vizsgált, látszólag egymástól igen távol álló két téma, a nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvaszív megbetegedést okozó fertőzések és a sürgősségin megjelenő daganatos betegek heveny panaszai mégis összekapcsolódnak. Személyes tapasztalatom szerint az oxológia legnagyobb erőpróbáját a ritka betegségek magas szakmai minőségű ellátása, valamint a multidiszciplináris megközelítést igénylő krónikus

folyamatok heveny állapotromlásainak adekvát ellátása jelenti. Ez indokolta témaválasztásom is, egy korábban régióinkban lényegében ismeretlen betegség – a nyugat-nílusi vírus okozta fertőzések – és a mindennapi megpróbáltatást jelentő onkológiai betegek sürgősségi ellátásának kutatását.

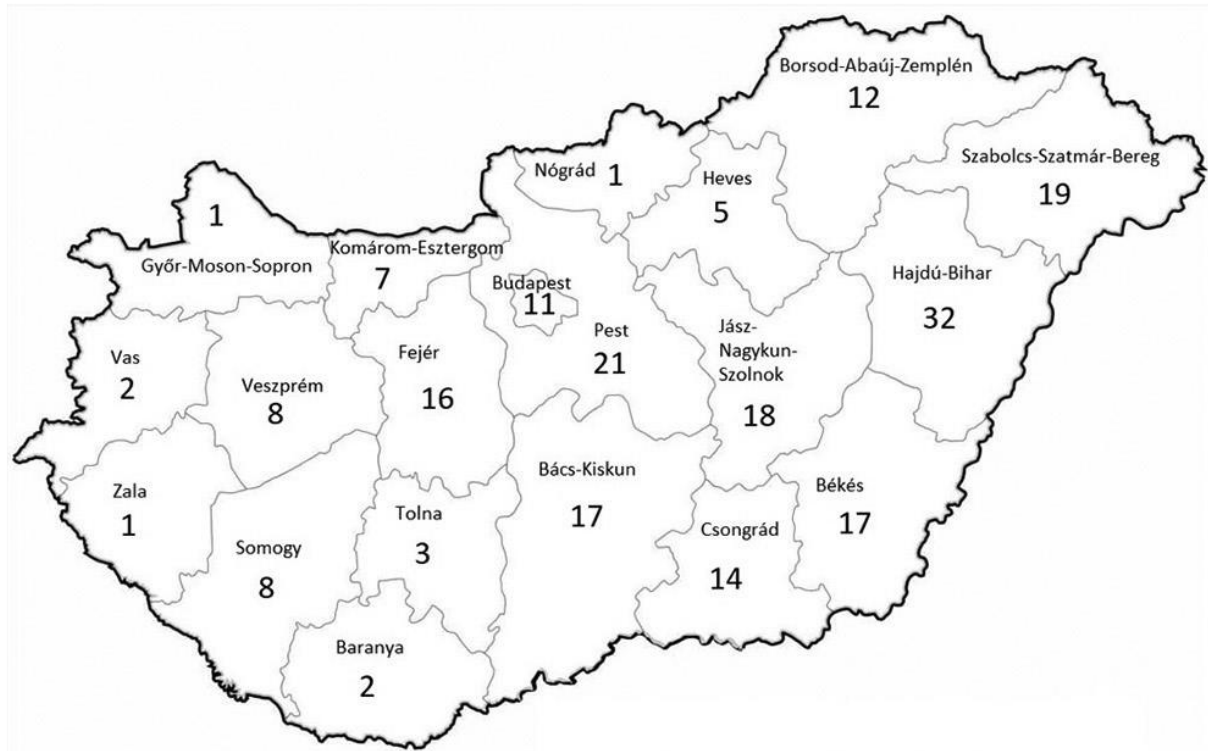
2.2 A WNV fertőzés jellemzői, nemzetközi és hazai vonatkozások

A nyugat-nílusi vírus (West Nile Virus, WNV) egy flavivírus, mely szúnyogcsípés útján okoz emberi megbetegedést, zoonózist (3). A WNV hordozói a költöző madarak (rezervoár), a vírust leggyakrabban pedig a *Culex* genusba tartozó szúnyogok, mint a betegség vektorai terjesztik. Az emberek, illetve más emlősök is a szúnyogok csípése révén fertőződnek meg. A vírus a szervezetbe jutás helyén replikálódik, ahonnan nyirokcsomókba és a véráramba kerül. A vér- vagy gát permeabilitásának fokozásával direkt módon terjed a központi idegrendszer neuronjaira, különösen a törzsdúcok, az agytörzs, a szürkeállomány és a gerincvelő idegsejtjeire (4). Emberről emberre természetes úton nem terjed, mert az emberi szervezet ún. 'dead endhost' (5), leírtak azonban transzplacentáris vírustranszmissziót (6), illetve transzplantált szerv recipiensének fertőződését is WNV-fertőzött donorszervtől (7), valamint transzfúzió általi transzmissziót is (8,9). Zoonózis lévén a betegség terjedési időszaka a szúnyogok aktív időszakához kötött (nyártól őszi), a legtöbb fertőzést július és október között dokumentálták (10). A vírussal való fertőződés nem minden esetben vezet betegséghez, ha mégis, a fertőzés lappangási ideje általában 2–6 nap, de akár több hét is lehet (3). Nemzetközi irodalmi adatok szerint az emberi fertőzés mintegy 80%-ban aszimptomatikusan zajlik, körülbelül 20%-ban okoz általános vírusfertőzésre utaló, influenzaszerű tüneteket: lázat, fejfájást, izom- és ízületi fájdalmakat, hányást, hasmenést, bőrkiütéseket. Becslések szerint minden 150 humán fertőzésből egynél alakul ki neurológiai tünetegyüttes (West Nile neuroinvasive disease, WNND) (11). Ebben a betegcsoportban a halálozási arány akár 17% is lehet (12). Ritkán haemorrhagiás láz klinikai képe is kialakulhat, gyakran fatális kimenetellel (13). Időskorúaknál a WNND incidenciája sokkal nagyobb: míg az arány 65 év alattiaknál 1:300, addig 65 év felettiek esetén 1:50 (14).

A WNV világszerte több országban endémiás betegségek forrásává vált (3). Egyes európai országokban, köztük Magyarországon is a WNV-fertőzések növekvő tendenciájáról számoltak be 2014 és 2018 között (15). A 2018-as évben regisztrált fertőzések száma Európában ($n = 2083$) nagymértékben meghaladta a megelőző évek átlagos esetszámát, a 2017-ben regisztrált

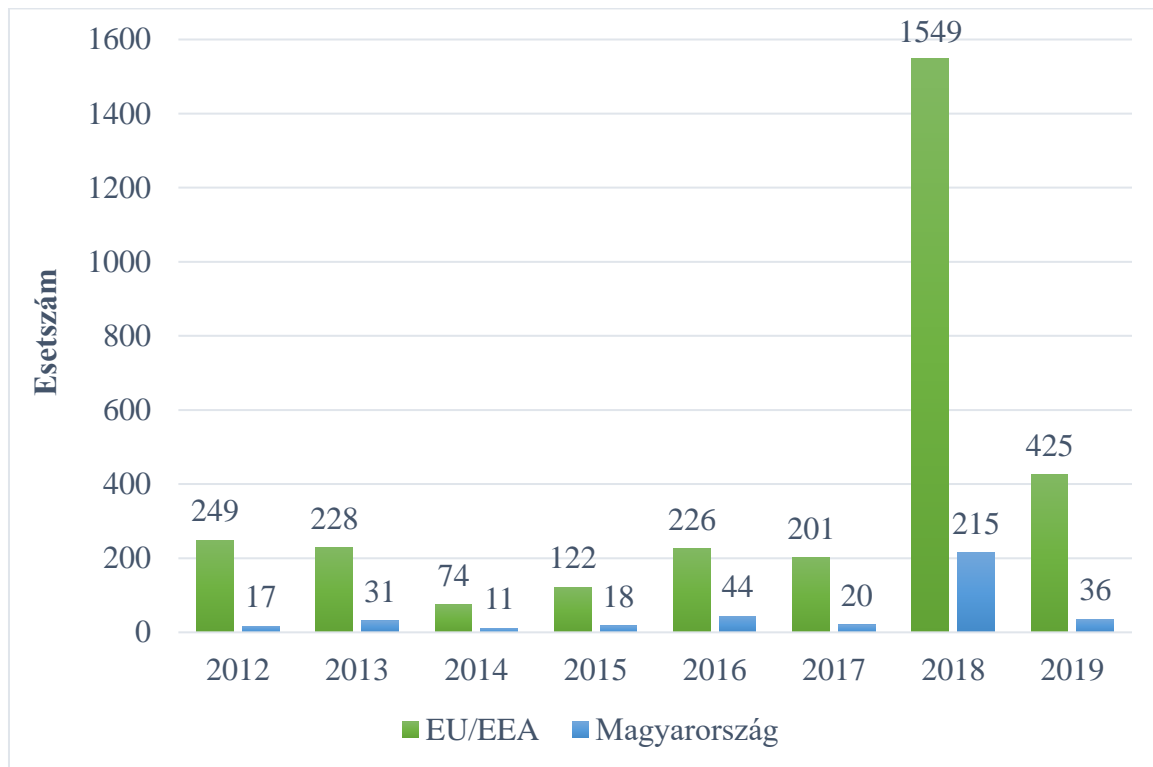
esetszámhoz képest közel hétszeres emelkedés volt megfigyelhető. Hazánkra is jellemző volt ez a növekedés: a 2011–2017-es időszak átlagos éves esetszámának ($n = 20,7$) mintegy tízszerese volt a 2018-ban rögzített betegszám ($n = 215$) (16), melynek eloszlását vármegyéenként az 1. ábra szemlélteti (17).

1. ábra: 2018-ban Magyarországon igazolt humán nyugat-nílusi vírus fertőzések eloszlása vármegyéenként



A nyugat-nílusi vírus fertőzések éves eloszlását az Európai Unió és az Európai Gazdasági Térség Országában, valamint Magyarországon az 2. ábra mutatja be, 2012 és 2019 között, az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), értekezés írásakor elérhető legfrissebb éves jelentései alapján (18,19).

2. ábra: Nyugat-nílusi vírusfertőzések éves esetszáma az Európai Unió/Európai Gazdasági térség országaiban (EU/EEA) és Magyarországon, 2012-2019 között



A megnövekedett esetszám háttérében a megváltozott klímaviszonyok közül elsősorban a hőmérséklet emelkedése és a csapadékmennyiség megváltozása állhat, ami – más zoonózisokkal együtt – a WNV transzmissziójának kedvez (20). A korábbi évek esetszámaihoz képest tízszeres esetszám növekedés eloszlása földrajzilag heterogén volt, elsősorban közép-, és kelet-magyarországi megyékben mutatott nagymértékű halmozódást, legnagyobb esetszámmal Hajdú-Bihar megyében (16,17). A WNV-törzseket ma 9 genetikai vonalba sorolják (21), humán fertőzést – jelenlegi ismereteink alapján – a lineage-1 és lineage-2 törzsek okoznak. Az egyes törzsek neuroinvasivitása eltérő. A lineage-1 törzs világszerte elterjedt (Európa, Afrika, Észak-Amerika). A lineage-2-t korábban csak Afrikában találták meg, 2004-ben Európában először Magyarországon izolálták elhullott héjából (22). 2007 óta minden évben kimutatható ez a törzs elhullott madaraktól, szúnyogokból és tüneteket mutató lovakból (23). Ennek jelentősége, hogy a korábban apatogénnek tartott lineage-2 is neuroinvasív tünetegyütteshez vezet (24). 2008-ban Magyarországon és Ausztriában robbanásszerűen nőtt a lineage-2 okozta WNND-k száma madaraktól, lovaknál és embereknél is (25).

2.3 A WNV fertőzés szövődményei, sürgősségi ellátást indokló esetek

A WNV fertőzések körülbelül 80%-a tünetmentesen zajlik, mintegy 20%-ban alakul ki nyugat-nílusi láz, enyhe, influenzaszerű tüneteket okozva (26). A fertőzésnek emellett számos egyéb manifesztációját dokumentálták, leggyakoribb három típusa a neuroinvazív, bőrt érintő (cutaneous) és gastrointestinalis típus, de leírtak hepaticus, pancreaticus, renalis, cardiovascularis prezentációkat is (27). Minden 150 humán fertőzésből 1 esetben alakul ki neuroinvazív tünetegyüttes (WNND), mely többek közt meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, akut flaccid paralízis képével manifesztálódhat (28). Ennek tünetei láz, meningeális izgalmi jelek, fotofóbia, hányás, megváltozott tudatállapot, fokális neurológiai kiesések lehetnek, legsúlyosabb esetekben akár kóma, légzési elégtelenség, status epilepticus is kialakulhat (29). A parézist, bénulást a WNND-ben általában a gerincvelő elülső szarvsejtjeinek károsodása okozza (3), patomechanizmusát egy poliomyelitis-szerű folyamatnak gondolják, mely egy tisztán motoros idegkárosodás következménye (30–32). Látható, hogy a WNND súlyos betegség, a halálozási arány pedig 10-30% közötti, és gyakran az akut betegségből való felépülést követően is hosszútávú szövődményekhez, fogyatékhöz vezet (26).

A WNND kezelése döntően szupportív terápia, fájdalom- és hányinger-csillapítás, gyulladás- és ödéma csökkentés (intracranialis nyomás csökkentés), egyéb tüneti ellátás, felülfertőzések kezelése. Azokban az esetekben, ahol súlyos központi idegrendszeri érintettség alakul ki, akár intenzív osztályos ellátás is szükséges lehet, a szövődményként kialakuló légzési elégtelenség, súlyos tudatzavar, agyödéma vagy konvulziók miatt.

A WNND-t követő hosszútávú prognózist vizsgáló tanulmányok szerint teljes neurológiai felépülés a fertőzést követően 12 hónappal mindössze 37% volt, és a legtöbb (86%) encephalitisen átesett páciensnél még 1-3 évvel később is neurológiai maradványtünetek voltak észlelhetők (33,34).

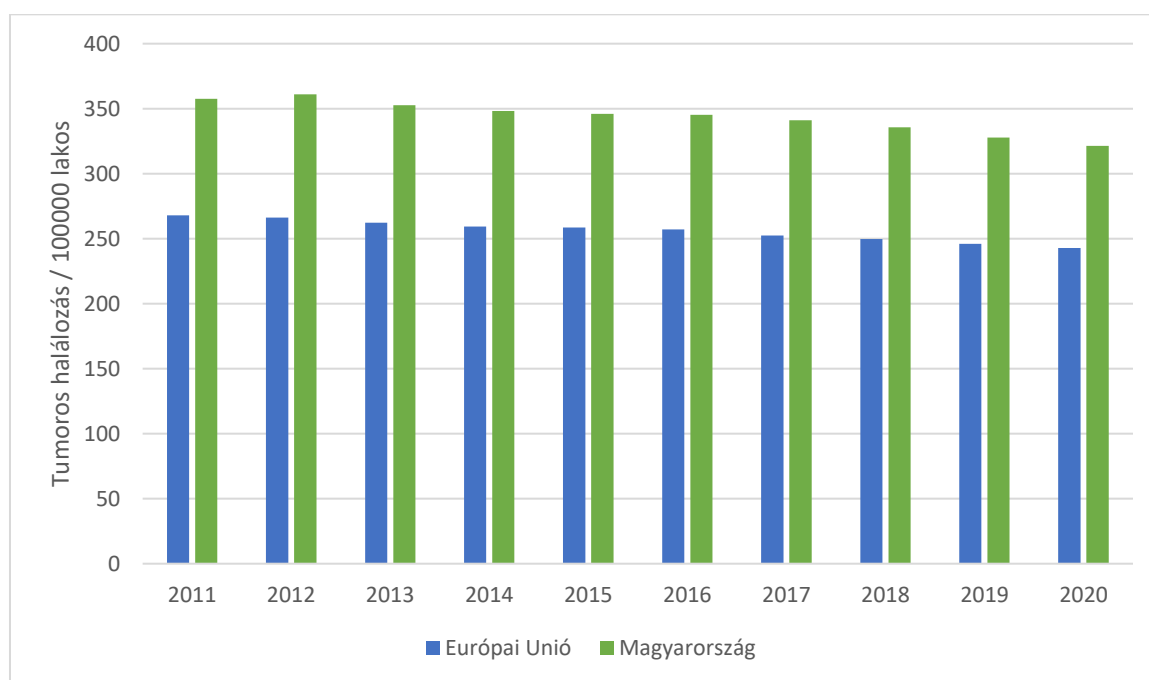
WNND esetében különösen fontos a betegség kimenetelére vonatkozó kockázatok felmérése a klinikusok számára, ahol az időben megkezdett vagy megfelelő szupportív terápia hiánya elhúzódó neurológiai tünetekhez, akár tartós fogyatékhöz is vezethet. Kimutatták, hogy az időskor, a férfi nem és egyes fennálló krónikus betegségek, például a magasvérnyomás, mint kockázati tényezők összefüggésbe hozhatók a WNND kialakulásával, míg a 65 év feletti életkor, pangásos szívelégtelenség, krónikus hepatitis és a daganatos betegségek pedig a magasabb halálozási arány kockázati tényezőinek bizonyultak (35,36). Azon vizsgálatok,

melyek a betegek különböző demográfiai, klinikai adatait értékelik és a potenciálisan új kockázati tényezők azonosítását célozzák, nagyban segíthetik a WNND-ben szenvedő betegek optimális orvosi ellátásával kapcsolatos ismereteink bővítését.

2.4 A daganatos betegségek jelentősége, epidemiológiája és kezelésük terhe (burden of disease) az egészségügy különböző szintjein

A daganatos betegségek világszerte a vezető halálokok közé tartoznak, különösen igaz ez Magyarországra, ahol az Európai Unió (EU) belüli átlaghoz képest is kiugróan magas a rosszindulatú tumorok által okozott halálozás (2020-ban 320,9 tumoros haláletet jutott százezer lakosra, az EU-s átlag 242,2-hez képest) (37). Tüdőrák tekintetében messze legmagasabb volt az elhunytak aránya hazánkban 2017-ben (89,2 halálozás / 100000 lakos, az EU-s átlag 52,9-hez képest) (38), 2020-ban pedig standardizált halálozási arányszám tekintetében Magyarországon volt a legmagasabb a daganatos betegségben elhunytak aránya (320,87 az EU-s átlag 242,24-hez képest) az Eurostat adatai szerint (39). A százezer főre jutó daganatos halálozások számát az Európai Unióban és Magyarországon a 3. ábra mutatja be, 2011 és 2020 között (40).

3. ábra: Daganatos halálozás / 100000 lakos az Európai Unióban és Magyarországon, 2011-2020 között



A megelőzési cézzattal végzett edukációs programokkal, szűrővizsgálatokkal a daganatos betegségek kialakulásának egy része elkerülhető lenne, illetve korai felismerés, diagnosztika, kezelés esetén nem csak a betegek túlélése, életminősége lenne javítható, hanem az egészségügyre háruló teher is csökkenne, mely mellett a társadalmi-gazdasági szempontok sem hanyagolhatóak el (41,42). Egy felmérés szerint Európában 2018-ban a daganatos betegek kezelésére fordított összes egészségügyi kiadás 102,6 milliárd euró volt, a korai daganattal összefüggő halálozás pedig „termelékenységvesztést” is eredményezett („lost productivity cost”, az aktív korú beteg munkából való kiesése miatti veszteség), ennek összege ugyanebben az évben 49,6 milliárd euróra tehető (42). Magyarországon 2018-ban 618 millió eurót, a teljes egészségügyi kiadás 7,1%-át költöttük a daganatos betegek ellátására, további 497 millió euró kiesést pedig a „termelékenységvesztés” eredményezett (42). A pénziális teher mellett talán legnagyobb kihívást jelenti ezen betegcsoport nem tervezett, akut jellegű, jó minőségű ellátásának biztosítása.

Jelenlegi egészségügyi ellátórendszerünk alappillérei a sürgősségi betegellátóhelyek, melyek „egycapus rendszer” formájában érdemi előszűrés nélkül fogadják a betegeket. Egyes országokban léteznek dedikált betegutak onkológiai betegek számára, de a daganatos beteg szignifikáns része így is rákényszerül, hogy akut panaszával a sürgősségi betegellátó osztályokat keresse fel (43). A SBO-k zsúfoltsága nem csak az ellátó személyzetre, hanem az ellátásra jelentkező daganatos betegekre is többlet terhet ró (44). Hosszabb várakozási idő mellett magasabb fertőzési kockázatnak van kitéve ez az alapbetegsége, vagy épp az arra adott kezelés miatt immunkomprimált populáció (44–46).

2.5 A daganatos betegek sürgősségi megjelenése

A daganatos betegek ellátása multidiszciplináris feladat, az ellátórendszer minden szintjét magában foglalja (47), mely alól, mint láthattuk, a sürgősségi osztályok sem kivételek. A daganatos páciensek jelentős hányada - betegsége valamely stádiumában - igénybe veszi a sürgősségi ellátást (48,49), amely a váratlanul fellépő, akut egészségügyi állapotok kezelésére megfelelő, de bizonyos esetekben nem optimális.

Az onkológiai betegek sürgősségi megjelenései az ellátórendszer hiányosságait is jelezhetik, amit proaktívabb rutinszerű gondozással, vagy egyéb alternatív nem-sürgősségi ellátási formával lehetne pótolni (50). Emellett a sürgősségi osztályokon dolgozó orvosok gyakran nem

kellően képzettek az előrehaladott daganatos betegek tüneteinek megfelelő ellátásában, mégis egy nemrégiben végzett kutatás szerint az öt leggyakoribb sürgősségi diagnózis daganatos tünetekkel kapcsolatos volt (51–54). Mivel a sürgősségi osztályok gyakran túlszűfoltak, és a betegek állapotuknak súlyosságától (triázs kategóriától és betegforgalomtól is) függően hosszabb várakozási idővel számolhatnak, kérdéses, hogy ezek az ellátóhelyek jelentik-e a legmegfelelőbb ellátási helyszínt minden daganatos beteg számára (44,55). Mégis, a nem daganatos betegekhez képest az onkológiai kezelésben részesülő, vagy részesült betegek gyakrabban, 1-83%-ban veszik igénybe a sürgősségi osztályokat (48), és egy az Egyesült Államokban végzett vizsgálat szerint a sürgősségi betegellátásba kerülő, onkológiai kezelésben részesülő daganatos betegek prognózisa is rosszabb volt (55). Egy Dél-Koreában végzett országos kutatás szerint a sürgősségi osztályos vizitek 6,8%-át onkológiai betegek tették ki, magas, 16,1%-os mortalitással (49).

A sürgősségi ellátóhelyek (emergency department, ED) túlterhelt és gyors tempójú klinikai környezete, a daganatos betegek viszonylag gyakori sürgősségi ellátási igénye, tüneteik sokfélesége és összetett ellátási szükségletei számos olyan vizsgálatot eredményeztek, melyek célja a daganatos páciensekre vonatkozó sürgősségi vizitek fő okainak és előrejelző tényezőinek azonosítása volt (48). Kimutatták, hogy az afroamerikai származás, idősebb életkor, férfi nem és a tumor későbbi stádiuma növeli a sürgősségi megjelenés esélyét (56–58), míg a láz, a vizeleti panaszok, az alultápláltság és a neutropenia azon tünetek és eltérések közé tartozott, melyek a sürgősségi megjelenés fő okaiként szerepeltek, ahogy arról az egyes daganattípusokat vizsgáló tanulmányok beszámoltak (59–63). A sürgősségi betegellátás igénybevételéhez vezető okok és tényezők azonosítása alapvető fontosságú a daganatos betegek sürgősségi osztályokon történő ellátásának racionalizálása, valamint az ellátószemélyzetre és betegekre háruló többletterhelés csökkentése érdekében.

Tudomásunk szerint, kutatásunkkor még nem született tanulmány a közép- vagy kelet-európai sürgősségi betegellátásban megjelenő daganatos betegek előfordulási gyakoriságáról és jellemzőiről, a legtöbb elemzés nyugati országokból származik. Ezen túlmenően egyetlen kutatás sem vizsgálta a tumoros megbetegedésekkel kapcsolatos sürgősségi betegellátás előrejelző tényezőit a vizit okával, a vezető panasszal összefüggésben.

3. Célkitűzések

3.1 A kutatás céljai

„A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

Kutatásunk célja volt, hogy elemezzük a nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegek neurológiai státuszát a kórházi felvételkor, és értékeljük állapotuk változását egy rövid követési időszak alatt, egy régebb óta alkalmazott, valamint egy új neurológiai értékelő módszer segítségével. Továbbá célunk, hogy a betegek demográfiai, tüneti, diagnosztikai és kezeléssel kapcsolatos jellemzőire vonatkozó adatok gyűjtésével a súlyos neurológiai kimenetel háttérében álló lehetséges kockázati tényezőket, előrejelző tényezőket azonosítsuk.

„A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan:

A vizsgálat céljául tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az összefüggést a sürgősségi osztályra érkező onkológiai betegek klinikai és demográfiai jellemzői, valamint a sürgősségi megjelenés okai között. Célunk volt továbbá, hogy azonosítsuk a daganatos betegek sürgősségi osztályos megjelenéseinek azon lehetséges előrejelző tényezőit, melyek a daganatos folyamat progressziója, szövődménye miatti ellátási okot valószínűsítik.

3.2 A kutatási kérdéseink

„A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

1. Milyen arányban jelentkeztek, milyen súlyosságúak voltak és meddig álltak fent a neurológiai tünetek a hazai nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél?
2. Mely demográfiai és klinikai paraméterek befolyásolták a súlyos neurológiai tünetek kialakulásának esélyét?
3. Létezik-e olyan – korábban nem vizsgált – paraméter, mely befolyásolja a súlyos neurológiai tünetek kialakulásának esélyét?
4. Kidolgozható-e egy olyan, a klinikumban potenciálisan használható eszköz, mely a nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegek neurológiai tüneteinek súlyosságát méri fel?

„A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan:

1. A daganatos páciensek milyen okokból keresik fel a sürgősségi osztályokat leggyakrabban?
2. Melyek a klinikai jellemzői azon daganatos pácienseknek, akik a daganatos betegségük progressziója vagy szövődményei miatt keresik fel a sürgősségi osztályt?
3. Melyek a klinikai jellemzői azon daganatos pácienseknek, akik a daganatos betegségüktől független okból keresik fel a sürgősségi osztályt?
4. Melyek a független előrejelző tényezői annak, hogy egy daganatos páciens a daganatos betegségének progressziója vagy szövődményei miatt keresse fel a sürgősségi osztályt?

4. Módszertan

4.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

Kutatástervezés

A retrospektív vizsgálatot, etikai engedély birtokában, négy nagy magyarországi egészségügyi intézményben (Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Békés Vármegyei Központi Kórház, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Szegedi Tudományegyetem, Fejér Vármegyei Szent György Kórház) végeztük, a nyugat-nílusi vírussal közepesen, vagy erősen fertőzött megyékben, laboratóriumi vizsgálattal megerősített WNV-fertőzött betegek adatai alapján. A vizsgálatba a 18 éves életkort betöltött, fent megnevezett négy egészségügyi intézményben kezelt, igazoltan WNV-fertőzött pácienseket vontuk be egy 5 éves periódusra vonatkozóan, 2014.12.31-2020.01.01. között. A vizsgált intervallumban 66, a kritériumoknak megfelelő pácienszt azonosítottunk.

WNV laboratóriumi vizsgálatai

A laboratóriumi eredmények értékelése az Európai Unió Bizottsága által elfogadott, a közösségi hálózatnak jelentendő fertőző betegségek esetdefinícióinak meghatározásáról szóló határozata alapján történt (2012/506/EU) (64), megerősített vagy valószínűsíthető fertőzés minősítésekkel. E szerint a megerősíthető WNV-fertőzés laboratóriumi kritériuma az alábbi négy feltétel legalább egyikének teljesülése:

- WNV izolálása vérből vagy liquormintából;
- WNV-nukleinsav kimutatása vérből vagy liquormintából;
- WNV-specifikus IgM-ellenanyagok kimutatása liquormintából;
- WNV-specifikus IgM-ellenanyagok kimutatása vérből magas titerben, IgG típusú ellenanyagok mellett, és a kapott eredmények megerősítése vírusneutralizációs próbával.

Amennyiben nyugat-nílusi vírussal szembeni ellenanyag kimutatás történik egyetlen vérsavómintából, valószínűsíthető esetminősítés adható. A mikrobiológiai véleményezés a Flavivirus-oltási státusz és az esetleges utazási anamnézis figyelembevételével, valamint a területen előforduló egyéb Flavivirusok által okozott infekciók kizárásával történt.

A vírusszerológiai és molekuláris biológiai vizsgálatokat a Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumában végezték.

A vírus-specifikus antitestválasz kimutatása, beleértve az IgG, IgM és IgA meghatározást is, indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal történt. Az indirekt immunfluoreszcens módszer kiegészítésül magas szenzitivitású WNV 'capture' IgM enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálatokra (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) is sor került a vérsavómintákból (West Nile Virus IgM Capture DxSelect, Focus Diagnostics, DiaSorin Molecular LLC, Cypress, CA, USA). A Flavivirus nemzetséghez tartozó vírusok szoros antigénrokonságából adódó szerológiai keresztreakciók miatt a területen endémiás egyéb Flavivírusok irányában (kullancsencephalitis-vírus, Usutu-vírus) is indokolt volt az ellenanyag-kimutatást elvégezni és pozitív eredmény esetén az ellenanyagtiter-értékeket összehasonlítani (25,27,65,66). A szerológiai vizsgálatokat molekuláris diagnosztikai módszerekkel egészítették ki. A vér- és vizeletminták polimeráz-lánreakció segítségével végzett vizsgálata (Polymerase chain reaction, PCR) a WNV-genom konzervatív szakaszának felsokszorosítására alkalmas, hidrolízispróbas 'real-time' (valós idejű) PCR módszerrel történt, mely lehetővé tette mind a lineage-1, mind pedig a lineage-2 vírustörzsek gyors kimutatását. A WNV-PCR mellett a laboratórium protokollja szerint Usutu-vírus-specifikus PCR-vizsgálatra is sor került. A 'real-time' PCR alapján pozitív minták megerősítő vizsgálata 'nested' (fészkes) PCR-módszerrel történt, a virális genom egy variábilisabb szakaszának amplifikációjával. A 'nested' PCR-módszer két primerpár felhasználásával, egy tulajdonképpeni biamplifikáció révén nagy érzékenységgel teszi lehetővé a vírusnukleinsav kimutatását. Emellett a 'nested' PCR-termékek felhasználhatók nukleotidsorrend-meghatározáshoz is, azaz a Sanger-féle didezoxi módszeren alapuló szekvenáláshoz, mely a vírustörzs azonosításához nélkülözhetetlen. A szekvenciaadatok génbanki adatbázisba (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) történő feltöltése mellett a WNV-lineage meghatározás eredménye az ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ) számára is jelentésre került.

Adatgyűjtés és analízis

Az adatgyűjtés a vizsgálatot végző szakemberek által, a négy egészségügyi központ adatbázisából történt.

A kigyűjtött adatok az alábbi paramétereket tartalmazták:

- demográfiai jellemzők: életkor, nem
- kórtörténet: társbetegségek és releváns gyógyszerek
- klinikai jellemzők: általános és neurológiai tünetek, a tünetek kezdete

- diagnosztikai és terápiás beavatkozások
- szövődmények és a kórházi tartózkodás hossza
- utánkövetés során neurológiai státusz változása

Társbetegségek közül a krónikus vesebetegség, májbetegség, magasvérnyomás, krónikus alkoholizmus, asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség, cukorbetegség, szívbetegség, daganatos betegség, autoimmun és neurológiai betegség, releváns gyógyszereknél az immunszuppresszív terápia került rögzítésre. Meghatároztuk a neurológiai tünetek megjelenése és a kórházi felvétel között eltelt napok számát. A megjelenéskor észlelt tünetek közé soroltunk minden olyan általános és neurológiai tünetet, melyet a beteg kórházba kerüléskor és/vagy a kórházba kerülést követő 24 órán belüli első részletes fizikális (beleértve a neurológiai) vizsgálat során észleltek.

A neurológiai tünetekre vonatkozó adatokat mind az első megjelenéskor (kórházi felvételnél), mind az utánkövetés kapcsán részletesen értékeltük. A Neuropathy Impairment Score (NIS) (67) (mely a Neuropathy Disability Score (NDS) (68) revíziója) elvei alapján, de vizsgálatunkra adaptálva, tágabb kategóriákkal: az izomerő, a reflexek és az szenzoros deficit értékelése szerint történt.

Annak érdekében, hogy a felvételi és az utánkövetéskor észlelt neurológiai státusz könnyebben értékelhető legyen, két skálát használtunk: a széles körben használt módosított Rankin-skálát (mRS) (69,70), amelyet korábban már alkalmaztak a betegek funkcionális állapotának értékelésére stroke és agyhártyagyulladás után, valamint saját pontrendszerünket, melyet kifejezetten erre a kutatásra fejlesztettünk ki és nyugat-nílusi vírus neurológiai indexnek (WNV-N index) neveztünk el. A WNND esetén gyakran előforduló neurológiai tünetekhez pontszámot rendeltünk. A neurológiai tünetek száma és súlyossága alapján minden betegünk kapott egy WNV-N index-értéket (mind felvételnél, mind utánkövetéskor, ahol lehetőség volt rá). A betegek „0” pontot kaptak, ha nem volt bizonyos neurológiai tünetük, vagy ha a vizsgált neurológiai paraméter normális volt. A maximálisan adható pontok száma 25,5 pont volt. A mRS pontozási rendszerét az 4. ábra mutatja (69). A WNV-N index pontrendszere az 1. Táblázatban látható.

4. Ábra: Módosított Rankin-skála

PONTSZÁM	LEÍRÁS
0	Nincs tünet
1	Nincs szignifikáns rokkantság, a szokásos tevékenységeket kivitelezni tudja, enyhe tünetek mellett
2	Enyhe rokkantság, segítség nélkül ellátja magát, de nem tud minden korábbi tevékenységet kivitelezni
3	Közepes fokú rokkantság, segítség nélkül járóképes, de egyes tevékenységekben segítségre szorul
4	Közepesen súlyos fokú rokkantság, segítség nélkül járásképtelen, testi szükségleteihez is segítséget igényel
5	Súlyos fogyatékos, folyamatos ápolást, felügyeletet igényel, ágyban fekvő, <u>inkontinens</u>
6	Halott

1. Táblázat: A nyugat-nílusi vírus neurológiai index (WNV-N index) pontrendszere

WNV-N index		
Neurológiai tünet		pontszám
Izomgyengeség lokalizációja	nincs	0
	alsó végtag	0,5
	felső végtag	0,25
	alsó és felső végtag	1
Izomgyengeség súlyossága*	nincs	0
	25%-kal csökkent	1
	50%-kal csökkent	2
	75%-kal csökkent	3
	gravitáció ellenében mozdítani képes	3,25
	gravitáció kiiktatásával képes mozdítani	3,5
	izomkontrakció látható, vagy érezhető, de nincs látható mozgás	3,75
	plégia	4
Reflex érintettség (csökkent/hiányzó)	van	1
	nincs	0
Szenzoros érintettség (csökkent/hiányzó)	van	1
	nincs	0

Szédülés	van	1
	nincs	0
Járás bizonytalanság	van	0,5
	nincs	0
Tremor	van	0,5
	nincs	0
Photophobia (fényérzékenység)	van	0,5
	nincs	0
Beszédzavar (phasiás zavar)	van	0,5
	nincs	0
Meglassult beszéd	van	0,5
	nincs	0
Dezorientáció	van	0,5
	nincs	0
Diplopia (kettőslátás)	van	0,5
	nincs	0
Fejfájás	van	0,5
	nincs	0
* A Neuropathy Impairment Score elvei alapján (67)		

A betegeket két kategóriába soroltuk a mRS és a WNV-N index alapján:

A betegeket 3 alatti pontszám esetén közepesen súlyos neurológiai állapotúnak tekintettük, és súlyos állapotúnak, ha 3, vagy annál több pontot értek el az mRS-skála alapján.

WNV-N index alapján közepesen súlyos állapotúnak minősítettük, ha a pontszámuk <2,25 volt, és súlyos neurológiai státuszúnak tekintettük, ha 2,25, vagy annál magasabb érték igazolódott. A betegek neurológiai státuszára vonatkozó adatokat a kórházból való elbocsátást követő további két időintervallumban gyűjtöttük össze: 60-90 napon belül (Utánkövetés 1. fázisa, 1. kontrollvizsgálat). illetve 150-180 napon belül (Utánkövetés 2. fázisa, 2. kontrollvizsgálat). Mivel a 2. utánkövetési intervallum során az esetszám már igen alacsony volt, az összehasonlítás és kockázat számítások csak az 1. utánkövetés során rögzített adatok alapján történtek.

Statisztikai analízis

A statisztikai analízist az IBM SPSS Statistics for Windows version 25 szoftverrel végeztük. A vizsgálati minta leírására deskriptív elemzés (frekvencia és keresztábra) történt. A felvételi (első vizsgálatkor) és utánkövetési (1. utánkövetés) neurológiai státusz mRS és WNV-N index pontszám szerinti összehasonlítását Wilcoxon signed ranked test (Wilcoxon-féle előjeles rang teszt) segítségével végeztük el. A betegség súlyosságára vonatkozó rizikó elemzést a korábban meghatározott két kategória figyelembevételével végeztük. Az egyes kockázatok esélyhányadosának (OR, odds ratio) kiszámításához, valamint a zavaró és hatásmódosító tényezők meghatározásához stratifikált analízist végeztünk. A folytonos bemeneti változók esetében logisztikus regressziót alkalmaztunk az OR kiszámításához. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

4.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan

A kutatás helyszíne

Kutatásunk helyszíne a kaposvári Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház (SVKMOK) Sürgősségi Betegellátó Centruma (SBC) volt. A kórházban egykapus rendszer működik, így minden akut panasszal érkező betegnek (beleértve a daganatos, illetve a nem daganatos betegeket is) először a sürgősségi osztályon kell megjelennie, ahol egy előre meghatározott rendszer szerint osztályozásra kerülnek (triázs). A betegek osztályozása a Magyar Sürgősségi Triázs Rendszer (71,72) (MSTR) szerint történik, melynek alapja a már korábban adaptált kanadai triázs skála (73) (CTAS = Canadian Triage and Acuity Scale) volt. Ez a ma már országszerte kötelező (a Magyar Közlöny 205. számában a 2018.12.19.-én megjelent 44/2018. (XII. 19.) EMMI rendelet 2019. január 1-től kötelezővé teszi az MSTR alkalmazását) értékelőrendszer lehetővé teszi, hogy a sürgősségire beáramló nagyszámú beteg esetén is meghatározható legyen az ellátás szükséges szintje és időbeli sürgőssége. Elsődleges betegellátást követően a betegek állapota függvényében emisszió (otthonába bocsátás), fekvőbeteg osztályos felvétel, illetve – legfeljebb 24 órára – sürgősségi osztályos felvétel (állapot stabilizálásig, vagy rövid idő alatt rendezhető eltérések esetén hazabocsátásig) betegutak lehetségesek. Az SVKMOK egy külön onkológiai centrummal is rendelkezik, melyhez tartozik egy fekvőbeteg-, valamint egy sugárterápiás egység is. Az onkológiai centrum elsősorban Somogy megyéből, de a szomszédos megyékből is fogad betegeket. Kutatásunkat etikai engedélyezést követően indítottuk el.

Kutatási terv

Kutatásunk egy retrospektív vizsgálat volt, mely a 2018-as évben a daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenéseit elemezte. Bevonási kritériumok a következők voltak: betöltött 18 vagy annál idősebb életkor, 2018.01.01-2018.12.31 közötti megjelenés az SVKMOK Sürgősségi Betegellátó Centrumában, valamint ezen megjelenést megelőző öt éven belüli vagy legkésőbb a sürgősségin történő megjelenés évében felállított daganatos diagnózis (azaz, „C”-s BNO-10 kód, C0000-C9670) megléte. A BNO a betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer. A hazánkban használt BNO-10 kódrendszer alapja a WHO (World Health Organization) által meghatározott International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) –

ennek magyar nyelvre lefordított és a hazai viszonyokra adaptált változata a BNO a 42/1995. (XI. 14.) NM rendeletnek megfelelően (74).

2018-ban 27 010, életkorát tekintve 18 vagy annál idősebb beteg jelent meg a sürgősségin, melyből 2383 esetben dokumentáltak „C”-s BNO-kóddal rendelkező beteget, tehát ennyien feleltek meg a beválasztási kritériumoknak. A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a sürgősségin megjelent összes felnőtt eset 8,8%-át képezték. Az adatgyűjtés a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában, az adatok összesítése, kategorizálása és elemzése pedig a PTE ÁOK (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar) Orvosi Népegészségtani Intézetben történt. A kutatásunkban résztvevő sürgősségi orvosokkal az előre meghatározott kritériumoknak megfelelő esetek kigyűjtését először egy a kutatás céljára speciálisan kialakított elektronikus szoftver segítségével végeztük, mellyel kigyűjtöttük a betegek demográfiai adatait (nem, életkor, lakóhely típusa), a sürgősségi megjelenés dátumát és időpontját, egy betegre vonatkozó összes sürgősségi megjelenés számát, a daganat típusát, a korábbi onkológiai ellátás dátumát, a társbetegségek jellegét és számát, a triázs kategóriát, a sürgősségin történt megjelenést követően kapott diagnózist, a beteg otthonába bocsátásának vagy fekvőbeteg-ellátásba vételére vonatkozó információt, az esetleges további fekvőbeteg-ellátás helyét, valamint adott esetben a beteg halálának időpontját. Ezen adatok nagyrésze manuálisan került rögzítésre, ezzel kiküszöbölve az automatizált, téves adatrögzítést. A betegek fő panaszait, a társbetegségeket, a daganatos diagnózisokat, illetve a sürgősségi betegfelvételt követően felállított diagnózisokat a BNO-10 rendszer alapján osztályoztuk, illetve rögzítettük. Abban az esetben, ha egy beteghez több diagnózis kódot is rendeltek, úgy az első helyen szereplő (3-as diagnózis, ápolást indokló fődiagnózis) BNO-10 kódot tekintettük az elsődleges diagnózisnak.

A sürgősségi osztályon történő megjelenések okainak meghatározása céljából további manuális adatgyűjtést végeztünk, mely során a beteg onkológiai szempontból releváns leleteit is átvizsgáltuk. Ezen kiegészítésre azért volt szükség, mert a sürgősségi osztályon való megjelenés háttérben gyakran nehezen megállapítható a pontos ok, és kérdés, hogy az adott kórállapot a daganatos alapbetegség progressziója vagy esetlegesen egy attól teljes különálló tényező, betegség hatására következett be. (Amennyiben például egy beteg fulladásos panasz miatt érkezik a sürgősségire és a diagnózis kódja „dyspnoe”, akkor a kód önmagában nem jelzi, hogy a nehézlégzés egy krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbációja vagy a tüdődaganat progressziója miatt következett be). Az adatgyűjtést egy szakértői csoport, köztük hat

sürgősségi osztályon dolgozó orvos végezte az orvosi leletek áttekintésével. A vizsgálat elején először felállítottunk egy hipotézist a daganatos betegek sürgősségi osztályon való megjelenéseinek okairól, majd az első 200 beteg adatainak vizsgálatával teszteltük a hipotézis validitását.

Végül szakértői csoportunk (hat sürgősségi orvos, valamint egy onkológus szakorvos) konszenzus alapján meghatározta a daganatos betegek sürgősségiben történő megjelenéseinek négy fő okát, amit kiegészítettünk egy ötödik csoporttal („Nem megállapítható”), mely azon daganatos betegek miatt volt szükséges, akik esetében a leletek alapján sem lehetett egyértelműen meghatározni, hogy az adott sürgősségi megjelenésük kapcsolatban állt-e a daganatos alapbetegségükkel, illetőleg attól teljesen eltérő ok vezetett a vizithez. (2. Táblázat)

2. Táblázat: A daganatos betegek sürgősségi osztályon való megjelenések fő okai

Sürgősségi megjelenés oka	Meghatározás
Daganatos alapbetegség miatt	A megjelenés egyértelműen összefüggött a daganatos megbetegedéssel, azaz a tumoros betegség progressziója vagy szövődményei miatt történt ellátás
Onkológiai kezelés mellékhatása miatt	A megjelenés a sürgősségi ellátást megelőző és ahhoz legközelebb eső onkológiai kezelés valamilyen szövődménye/mellékhatása miatt történt
Újonnan felfedezett daganat miatt	Azon esetek, amikor az adott sürgősségi megjelenés alkalmával felmerült a daganat erős gyanúja és ezen diagnózis később (de még a vizsgálat évében) megerősítésre került
Egyéb okból	A megjelenés a sürgősségi osztályon semmilyen módon nem függött össze a daganatos alapbetegségükkel
Nem megállapítható okból	Az adott panasz vagy állapot a daganat szövődménye/progressziója miatt vagy attól független, egyéb okból alakult ki, de az ok a leletek alapján sem állapítható meg egyértelműen (például tüdőgyulladás egy tüdődaganatos, valamint egy előrehaladott krónikus bronchitises betegnél az említett két betegség bármelyikére visszavezethető)

A sürgősségin való megjelenés okainak meghatározását követően, a 2383 eset orvosi dokumentációinak részletes áttekintése alapján, minden megjelenést a meghatározott öt megjelenési ok valamelyikébe soroltuk be. Egy adott esethez tartozó orvosi dokumentációt két orvos tekintette át. A manuális adatgyűjtés részeként a betegek onkológiai dokumentációjának áttekintését is végeztük a vizsgált periódusban, ezáltal a daganatos betegséggel kapcsolatos releváns adatok is rögzítésre kerültek. Az adott sürgősségi vizithez időben legközelebbi, a daganatos megbetegedéssel összefüggésbe hozható orvosi feljegyzéseket értékeltük először az adatgyűjtés során. A tünetek, panaszok és a betegek heterogenitása miatt az értékelésre egy általános irányelvet dolgoztunk ki, mely szerint szakértői csapatunk figyelembe vette többek között az onkológiai betegséget, annak stádiumát, a társbetegségeket, a vezető panaszt és az aktuális diagnózist, a legutóbbi onkológiai kezelés idejét és a mellékhatások lehetséges spektrumát. Az adatokat ezután a szakmai ismereteink és tapasztalatunk alapján értékeltük, a sürgősségi megjelenés okát a fenti 5 kategória egyikébe soroltuk. A szakértői csapat egy harmadik tagja döntött, ha a sürgősségi betegellátás okát illetően nem született konszenzus az adott beteget vizsgáló két kutató között.

Az adatgyűjtés során mind a 2383 daganatos esetnél megállapítottuk a sürgősségi megjelenés okát és további demográfiai, illetve klinikai adatokat gyűjtöttünk. A 3. Táblázat tartalmazza az adatok kategorizálásakor használt kritériumokat és csoportosítási szempontokat.

3. Táblázat: A kutatás során az adatok csoportosítására használt kategorizálási szempontok

Demográfiai és klinikai adatok	Meghatározás/Kategóriák
Életkor (évek)	≤ 65 vagy >65 év
Daganat típusa (12 kategória)	Colorectalis-, emlő-, gastrooesophagealis- (beleértve a gyomor, illetve a nyelőcső daganatát), urogenitális- (beleértve minden húgy-ivarszervi daganat típust, kivéve a prosztatata daganatot), prosztatata-, fej- nyaki daganatok, hasnyálmirigy-, máj-, epeút és vékonybél daganatok, légúti daganatok, hematológiai malignitások, melanoma, nem-melanoma típusú bőrdaganat, egyéb (beleértve az eddigi kategóriákból kizárt minden egyéb elsődleges daganatot és áttéteket)
Társbetegségek száma	0, 1, ≥ 2

Sürgősségi megjelenést megelőző onkológiai ellátás	Bármilyen fekvő- vagy járóbeteg onkológiai ellátás, melyet a páciens a sürgősségi megjelenés időpontjához legközelebbi alkalommal a daganatos betegsége miatt kapott
Onkológiai ellátás típusa	Sebészi-, sugár-, kemo-, immun- vagy biológiai- és hormonterápia, szupportív (BSC/palliatív) és hospice ellátás
Adott sürgősségi megjelenés és a korábbi onkológiai ellátás között eltelt időtartam	Az aktuális sürgősségi ellátáshoz időben legközelebbi megelőző onkológiai ellátás bármely formájának első napja és a jelen sürgősségi ellátás időpontja közt eltelt napok száma, két kategóriába sorolva: " ≤ 30 nap" és " > 30 nap"
Triázs kategória (MSTR, Magyar Sürgősségi Triázs Rendszer szerint)	5, Halasztható 4, Kevésbé sürgős 3, Sürgős 2, Kritikus 1, Reszuscitáció/Azonnali Az elemzés céljából az 1-4. triázs-szintű betegeket "sürgősnek", az 5. triázs-szintű betegeket pedig „nem sürgősnek” minősítettük
Sürgősségi megjelenéskor észlelt tünetek	BNO-10 kódolás alapján, 21 fő kategóriába sorolt tünetek az érintett szervek és/vagy az adott tünet gyakorisága alapján
Sürgősségin felállított diagnózis	BNO-10 kódolás alapján 24 fő kategóriába sorolt diagnózisok az érintett szervek és/vagy az adott tünetek előfordulási gyakorisága alapján
Sürgősségi ellátás utáni betegút	3 kategóriába sorolva: otthonába bocsátva, felvétel fekvőbeteg-ellátásba vagy önkényes távozás (távozás orvosi javaslat ellenére)

A betegeket a vizsgált intervallumban való utolsó sürgősségi osztályon történt megjelenésük utáni három évig követtük nyomon, beleértve azokat a betegeket is, akiknél az utánkövetési periódusban nem volt több kórházi megjelenés, velük ugyanis telefonon vagy e-mail-en

keresztül igyekeztük felvenni a kapcsolatot, és - amennyiben bekövetkezett - az esetleges időközbeni elhalálozás ténye is rögzítésre került. Dokumentáltuk a 30 napon belüli, valamint az utolsó sürgősségi megjelenést követő 30 napon túli, de három éven belüli halálesetek számát. A gyűjtött adatokat a PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézet munkatársainak segítségével Excel táblázatokba exportáltuk, majd az adatokat összesítettük. Ahol a nagyszámú válasz lehetőség miatt szükséges volt (például a diagnózisokra és panaszokra vonatkozó adatok), korábbi szakirodalmi tanulmányok alapján különböző kategóriákat hoztunk létre, ahova ezt követően besoroltuk az adatokat. A vizsgált daganatos betegek legfontosabb demográfiai és klinikai jellemzőit a 4.A-C Táblázatok foglalják össze.

4. Táblázat: A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenései 2018-ban (A), a megjelenések demográfiai és klinikai jellemzői (B), a halálesetek száma és időpontja (C).

4/A Táblázat

Sürgősségin megjelent daganatos betegek száma	n=1512	100%
Sürgősségin történt megjelenések gyakorisága		
1x	1024	67,7%
≥2x	488	32,3%

4/B Táblázat

Daganatos betegek általi megjelenések (esetek) száma a sürgősségin	n=2383	100%
Életkor (év)		
≤65	906	38,0%
>65	1477	62,0%
Nem		
Férfi	1168	49,0%
Nő	1215	51,0%
Felvétel ideje		
Rendelési idő (hétköznapi/nem ünnepnap 8-16h)	1007	42,3%
Rendelési időn kívül/ünnepnapokon	1376	57,7%

Daganat típusok		
Colorectalis	392	16,4%
Légzőszervi	341	14,3%
Urogenitalis (kivéve prosztatata)	325	13,6%
Emlő	275	11,5%
Nem-melanoma típusú bőrdaganat	229	9,6%
Prosztatata	201	8,4%
Hasnyálmirigy, vékonybél, máj, epehólyag és epeutak	135	5,7%
Hematológiai	119	5,0%
Gastroesophagealis	87	3,7%
Fej- és nyaki daganat	85	3,6%
Melanoma	50	2,1%
Egyéb	144	6,0%
Társbetegségek száma		
Nincs	369	15,5%
1	516	21,7%
≥2	1498	62,9%
Megelőző ellátás		
Nem kapott	388	16,3%
Kapott	1995	83,7%
Sebészeti/műtéti kezelés	609	25,6%
Kemoterápia	476	20,0%
Sugárterápia	340	14,3%
Hormonterápia	232	9,7%
Immun/biológiai terápia	113	4,7%
BSC és palliatív ellátás	135	5,7%
Hospice ellátás	90	3,8%
Triázs kategóriák (MSTR)		
5, Halasztható	634	26,6%
4, Kevésbé sürgős	1028	43,1%
3, Sürgős	613	25,7%
2, Kritikus	30	1,3%
1, Reszuszcitáció/Azonnali	17	0,7%
Nincs rögzítve	61	2,6%
Vezető panaszok (5 leggyakoribb)		
Egyéb fájdalom (kivéve fej-, mellkasi-, hasi fájdalom)	521	21,9%
Fulladás	321	13,5%
Hasi fájdalom	309	13,0%
Hányinger, hányás	150	6,3%
Mellkasi fájdalom	124	5,2%

Vezető diagnózisok (5 leggyakoribb)		
Sérülés	400	16,9%
Gasztrointesztinális betegség	316	13,4%
Fájdalom	274	11,6%
Kardiovaszkuláris betegség	241	10,2%
Fertőzések	230	9,7%
Sürgősségi betegellátást követő betegutak		
Felvétel fekvőbeteg ellátásba	1384	58,1%
Otthonába bocsátás	983	41,3%
Távozás orvosi tanács ellenében	16	0,7%
Sürgősségi osztályon való megjelenések okai		
Daganatos alapbetegség miatt	552	23,2%
Onkológiai kezelés mellékhatása miatt	85	3,6%
Újonnan diagnosztizált daganat miatt	189	7,9%
Egyéb okból	1381	58,0%
Nem megállapítható	176	7,4%

4/C Táblázat

	n	%	
Sürgősségi osztályt felkereső daganatos betegek száma 2018-ban	1512	100%	
Utolsó sürgősségi megjelenés utáni elhalálozás			
<30 nap	252	16,7%	} n=517 (34,2%)
≥30 nap	265	17,5%	
Nem volt	995	65,8%	

Statisztikai analízis

Az adatok összesítése után az elemzés során leíró és feltáró megközelítést alkalmaztunk, két adatkészletet hoztunk létre. Az egyik a vizsgálat időintervalluma alatt a sürgősségi osztályon megjelent 1512 daganatos beteg adatait, a másik pedig ugyanezen betegcsoport általi összes sürgősségi megjelenés (2383 eset) jellemzőit tartalmazta. Ezen két külön csoport létrehozására azért volt szükség, mert egy beteghez több sürgősségi megjelenés is tartozott, illetve egyes jellemzők a beteghez kapcsolódtak (például halálozás), míg mások az SBO-n (sürgősségi betegellátó osztályon) történő megjelenéshez (aktuális vezető panasz). Leíró elemzés alkalmazásával értékeltük a daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenésinek, valamint a haláleseteknek számát és az időpontját, továbbá a kutatásban részt vett betegpopuláció klinikai és demográfiai adatait. A sürgősségi megjelenések fő okainak

azonosítására Khi-négyzet próbát, kontingencia tábla-elemzést, valamint alacsony esetszám esetén a Fischer-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A talált összefüggéseket és különbségeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük abban az esetben, ha $p \leq 0,05$. Az utolsó sürgősségi megjelenést követő 3 éves utánkövetési periódus alapján meghatározott teljes túlélés vizsgálatára log-rank tesztet ($p \leq 0,05$) végeztünk, bemutatására túlélési görbét készítettünk. Bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk a sürgősségi osztályt felkereső daganatos betegek megjelenéseit előrejelző tényezőknek a megállapításához, mely során a független változók értékei a daganatos vagy nem daganatos okokat jelezték, függő változóként pedig klinikai és demográfiai adatokat használtunk a mérés során.

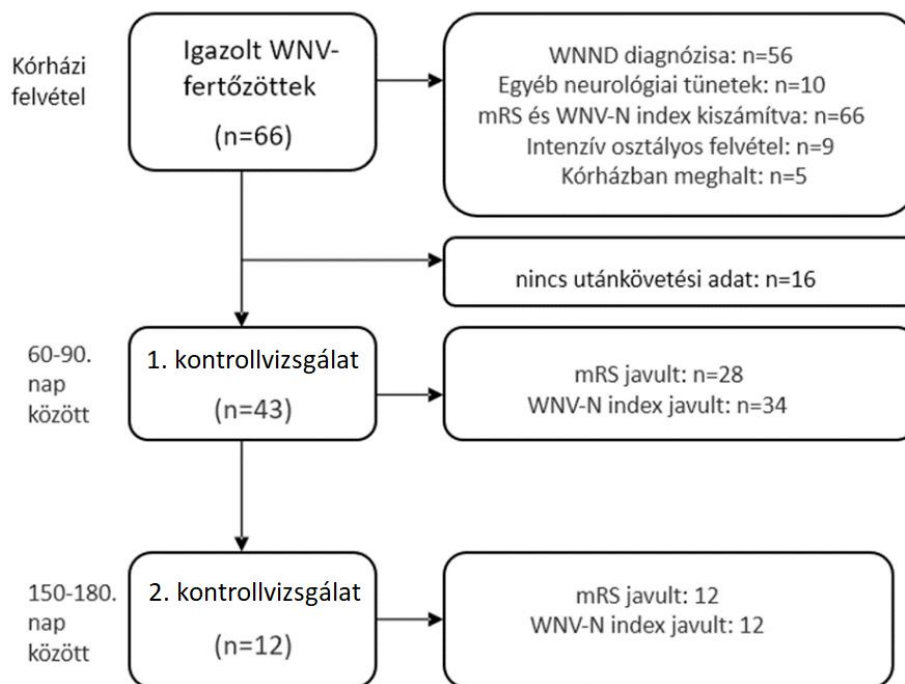
5. Eredmények

5.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

A nyugat-nílusi vírus fertőzött betegek demográfiai és klinikai jellemzői

Az ötéves vizsgálati időszakban összesen 66 megerősített WNV-fertőzött beteget azonosítottunk a négy magyarországi egészségügyi központban. A 5. ábra a betegek megoszlását és felvételtkor, illetve utánkövetéskor végzett vizsgálatok folyamatát mutatja.

5. ábra: A nyugat-nílusi vírussal fertőzött betegek fő klinikai jellemzői, valamint a vizsgálatok és utánkövetések folyamata



A betegek többsége (63,3%) férfi, az átlagéletkor pedig 56,74 év volt. A betegek kétharmada (66,66%) 65 év alatti volt, és közel egyharmada 45 év alatti. 37 beteg esetében semmilyen, vagy csak egy társbetegség volt, míg 29 betegnek kettő, vagy annál több alapbetegsége volt ismert a kórházba történő felvételtkor. Immunszuppresszív terápiában (immunszuppresszánsok, tumorellenes gyógyszerek vagy szteroidterápia) 6 beteg (9,1%) részesült rendszeresen. Tüneteiket tekintve felvételtkor leggyakoribb általános panaszként, az igen gyakori "lázat" (92,42%) utána a "rossz közérzetet és fáradtságot", valamint a "hányingert és hányást"

(mindkettő 39,4% gyakorisággal) említették a betegek, míg a hasi fájdalom és a felső légúti tünetek, mint a köhögés, a kevésbé gyakori tünetek közé tartoztak (mindkét tünet esetében 7,6%). A neurológiai tünetek megjelenése és a kórházi felvétel között átlagosan 6,01 nap telt el (5. Táblázat).

5. Táblázat: A WNV-fertőzött betegek demográfiai és klinikai jellemzői

Betegek (n=66) nem és életkor szerinti eloszlás n (%)	
Férfi	42 (63,3)
Nő	24 (36,4)
Életkor (átlag)	56,74 év
Életkor (medián)	60,00 év
Beteg életkora ≤65 év	43 (64,15)
Beteg életkora >65 év	23 (34,8)
A neurológiai tünetek jelentkezése és a kórházi felvétel közt eltelt idő (napok)	
átlag	6,01
medián	4,00
Társbetegségek száma n (%)	
0 vagy 1	37 (56,1)
≥2	29 (43,9)
Releváns gyógyszeresedés n (%)	
Nincs	59 (89,3)
Immunszuppresszánsok	4 (6,1)
Tumorelleses gyógyszerek	1 (1,5)
Szteroidterápia	1 (1,5)
Általános tünetek felvételkor n (%)	
Láz	61 (92,42)
Rossz közérzet és fáradtság	26 (39,4)
Hányinger és hányás	26 (39,4)
Bőrkiütések	20 (30,3)
Hasmenés	7 (10,6)
Izom-, ízületi fájdalom	7 (10,6)
Hasi fájdalom	5 (7,6)
Felső légúti panaszok, köhögés	5 (7,6)

A nyugat-nílusi vírusfertőzéssel kezelt betegek diagnosztikája, terápiája és klinikai kimenetele

Az esetek többségében (72,7%) liquorvizsgálat (CSF, cerebrospinal fluid) történt. A betegek túlnyomó többségénél (93,9%) IgA, IgG és IgM pozitivitás igazolódott mind a liquor, mind pedig a szérum mintákból. A PCR-analízis az esetek negyedében (25,8%) volt pozitív. A PCR-pozitív betegek mindegyikénél lineage-2 WNV fertőzés igazolódott. (6A Táblázat)

Ami a kezelést illeti, a betegek közel fele (48,5%) antivirális és antibiotikus terápiában egyaránt részesült, a legtöbbjük (65,1%) valamilyen fájdalomcsillapítót kapott (59,1% minor, 4,5% major, 1,5% minor és major analgetikus terápiában is részesült), 9 beteg (13,6%) pedig intenzív osztályos ellátást igényelt. A mannit és szteroid kombinációja, illetve a mannit önmagában volt a leggyakrabban alkalmazott szupportív gyógyszeres kezelési forma, amelyet 13 (19,7%) és 9 esetben (13,64%) adtak. (6B Táblázat) A kórházi tartózkodás során a betegek közel ötödénél (18,2%) szövődmények léptek fel, 5 beteg pedig meghalt. A kórházi kezelés átlagos ideje 10,6 nap volt, a medián hossza pedig 9 nap. (6C Táblázat)

6. Táblázat: Diagnosztika (A), terápiás beavatkozások (B) és WNV-fertőzött betegek klinikai kimenetele (C)

6A. Diagnosztika: WNV laborvizsgálatok, n (%)		
Liquor vizsgálat	történt	48 (72,7)
	nem történt	8 (12,1)
	nincs adat	10 (15,2)
Szerológiai vizsgálatok	szérum és liquor pozitív (IgG, IgA, IgM)	62 (93,9)
	szérum pozitív (IgG, IgM)	3 (4,5)
	szérum pozitív (IgG: kétes, IgA: határeset, IgM: pozitív)	1 (1,5)
PCR	pozitív	17 (5,8)
	negatív	37 (55,9)
	nincs adat	10 (15,2)
	kétes	2 (3,0)
Vírusterzs	lineage-2	17 (25,8)
	ismeretlen (negatív PCR, vagy kétes eredmény miatt)	39 (59,0)
	nincs adat	10 (15,2)

Egyéb releváns diagnosztikai vizsgálatok, n (%)		
Képkalkotó vizsgálatok	igazolt eltérés CT vizsgálattal	10 (15,2)
	igazolt eltérés MRI vizsgálattal	7 (10,6)
	igazolt eltérés CT és MRI vizsgálattal	19 (28,8)
	nem történt	24 (36,4)
	nincs adat	6 (9,1)

6B. Terápiás beavatkozások, n (%)		
Antibiotikus/ antivirális kezelés	antibiotikus kezelés	12 (18,2)
	antivirális kezelés	1 (1,5)
	antibiotikus és antivirális kezelés	32 (48,5)
	egyik sem	21 (31,8)
Fájdalomcsillapító kezelés	minor analgetikum	39 (59,1)
	major analgetikum	3 (4,5)
	minor és major analgetikum	1 (1,5)
	egyik sem	21 (31,8)
	nincs adat	2 (3,0)
Egyéb releváns gyógyszeres terápia	szteroid	3 (4,6)
	mannit	9 (13,6)
	szteroid + mannit	13 (19,7)
	antiepileptikum	3 (4,6)
	szteroid + mannit + szedatívum	5 (7,6)
	szteroid + mannit + szédülés elleni kezelés	1 (1,5)
	szteroid + mannit + szedatívum + antiepileptikum	1 (1,5)
	egyik sem	28 (42,4)
Intenzív osztályos ellátás		9 (13,6)

6C. Klinikai kimenetel, n (%)		
Szövődmények (légzési elégtelenség, pneumonia, hallásvesztés, epilepsziás görcsök, polyneuropathia)		7 (10,6)
Exitus lethalis		5 (7,6)
Kórházi kezelés hossza (napok)	átlagos	10,6
	medián	9,0

A neurológiai státusz a kórházi felvételt követően, illetve az első és második kontrollvizsgálat során

Mind a 66 beteg neurológiai vizsgálata a kórházi felvételt követően 24 órán belül megtörtént. Kontrollvizsgálat kórházi emissziót követően 43 beteg esetében 60-90. nap között, 12 páciensnél pedig 150-180. nap között történt, melyeket első és második kontrollvizsgálatként jelöltünk (5. ábra, 7. Táblázat). 60 betegnél a Glasgow Coma Scale (GCS, Glasgow kóma skála) értéke 13-15 között volt, egy alkalommal bizonyult a GCS-értéke 8 alattinak. A kórházi felvételt követően 8 betegnél meningitis, 1-nél encephalitis, 38-nál meningoencephalitis, 9-nél pedig akut petyhüdt paresis igazolódott. 56 esetben diagnosztizáltak WNND-t, de a 66 páciens mindegyike mutatott valamilyen neurológiai tünetet. 19 beteg (28,8%) szenvedett paresisben, közülük 10-nél mind a felső, mind az alsó végtagokban észlelhető volt paresis, azonban a végtaggyengeség mértéke a legtöbb esetben enyhe volt (NIS 1. fokozat). Reflex- és szenzoros érintettség 5, illetve 3 esetben volt jelen. A kórházi felvételt követő leggyakoribb egyéb neurológiai tünetek a fejfájás, szédülés és desorientatio voltak, 69,7%, 45,5%, illetve 27,3%-ban (7. Táblázat).

7. Táblázat: Neurológiai státusz, kórházi felvételt követően, illetve első és második utánkövetés során

		Kórházi felvételt követően (n=66)	1. kontroll során (60-90. nap) (n=43)	2. kontroll során (150-180. nap) (n=12)
GCS	13-15	62 (93,9)	-	-
	9-12	3 (4,5)	-	-
	≤8	1 (1,5)	-	-
Meningitis	igen	8 (12,1)	0 (0)	0 (0)
	nem	57 (86,4)	43 (100)	12 (100)
	nincs adat	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Encephalitis	igen	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
	nem	64 (97,1)	43 (100)	12 (100)
	nincs adat	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Meningoencephalitis	igen	38 (40,9)	0 (0)	0 (0)
	nem	27 (57,6)	43 (100)	12 (100)
	nincs adat	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Akut petyhüdt parézis	igen	9 (13,6)	4 (9,3)	0 (0)
	nem	57 (86,4)	39 (90,7)	12 (100)

Izomgyengeség lokalizációja	nincs	46 (69,7)	36 (83,7)	11 (91,7)
	alsó végtag	6 (9,1)	3 (7,0)	1 (8,3)
	felső végtag	3 (4,5)	1 (2,3)	0 (0)
	alsó + felső végtag	10 (15,2)	3 (7,0)	0 (0)
Izomgyengeség súlyossága	0 (normál)	46 (69,7)	36 (83,7)	11 (91,7)
	1	11 (16,7)	2 (4,7)	0 (0)
	2	3 (4,5)	2 (4,7)	1 (8,3)
	3.25	4 (6,1)	2 (4,7)	0 (0)
	4	1 (1,5)	1 (2,3)	0 (0)
Reflex érintettség (csökkent vagy hiányzó)	nincs	59 (89,4)	38 (88,4)	11 (91,7)
	van	5 (7,6)	5 (11,6)	1 (8,3)
	nincs adat	1 (1,5)	-	-
Szenzoros érintettség (csökkent vagy hiányzó)	nincs	61 (92,4)	41 (95,3)	11 (91,7)
	van	3 (4,5)	2 (4,7)	1 (8,3)
	nincs adat	1 (1,5)	-	-
Fejfájás		46 (69,7)	5 (11,6)	-
Szédülés		30 (45,5)	7 (16,2)	-
Dezorientáció		18 (27,3)	-	-
Tremor		7 (10,6)	-	-
Diplopia (kettőslátás)		4 (6,1)	-	-
Járás bizonytalanság		3 (4,5)	2 (4,7)	-
Beszédzavar		4 (6,0)	-	-
Photophobia (fényérzékenység)		3 (4,5)	-	-

Az első és második kontrollvizsgálat (utánkövetés) során egyetlen esetben sem igazolódott már meningitis, encephalitis vagy meningoencephalitis, 4 betegnél (9,3%) volt még észlelhető petyhüdt parézis, de a későbbi kontroll során már egyiküknél sem állt fenn az eltérés. A reflex vagy szenzoros érintettséggel diagnosztizált betegek (5, illetve 2 eset) tünetei lényegében változatlanok maradtak a kórházi felvételkor észleltekhöz képest. A fejfájást és szédülést leszámítva, mely panaszok a kontroll során jelentős csökkenést mutattak, egyéb neurológiai tünetek viszonylag ritkábban fordultak elő az utánkövetés alatt, a második kontrollvizsgálat során csupán egyetlen esetben fordult elő dokumentált paresis és paresthesia, egyéb neurológiai tünet már nem volt észlelhető.

Módosított Rankin-skála alapján a betegek 27,3%-a súlyos állapotúnak minősült kórházi felvételekor. Az első utánkövetési intervallumban csak 14,0%, a második kontrollvizsgálatkor pedig már a fenti betegek is a közepesen súlyos kategóriába voltak sorolhatók. Saját WNV-N indexünk szerint felvételtkor 33,3% súlyos neurológiai státuszú volt, az első és második kontrollvizsgálatkor ez az arány már 14,0%-ra, illetve 8,3%-ra csökkent (8. Táblázat).

8. Táblázat: Értékelő skálák kórházi felvételtkor, illetve az első és második kontrollvizsgálatkor

Értékelő skálák, n (%)		Kórházi felvételtkor	Első kontrollvizsgálat	Második kontrollvizsgálat
WNV-N Index	közepesen súlyos	44 (66,7)	37 (86,0)	11 (91,7)
	súlyos	22 (33,3)	6 (14,0)	1 (8,3)
Módosított Rankin-skála	közepesen súlyos	48 (72,7)	37 (86,0)	12 (100,0)
	súlyos	18 (27,3)	6 (14,0)	0 (0,0)

A mRS és WNV-N index pontszámok változása a kórházi felvételtől az első kontrollvizsgálatig

Wilcoxon-próba segítségével összehasonlítottuk a betegek állapotváltozását a kórházi felvételtől az első utánkövetési időpontig. 28 beteg mRS-pontszáma javult, 13 változatlan maradt, 2 esetben pedig romlott. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a WNV-N index pontszámainak összehasonlításakor is: 34 esetben javulás, 7-nél változatlan státusz, 2-nél romlás volt megfigyelhető (9. Táblázat).

9. Táblázat: a WNV-N index és a mRS pontszám változása a kórházi felvételtől az első kontrollvizsgálatig, Wilcoxon-próba

Reláció	Rang	Esetszám, n=
WNV-N index pontszám kórházi felvételtkor és az első kontrollvizsgálatkor (Z= -4.50; p ≤ 0.000)	negatív	34
	pozitív	2
	kapcsolt (változatlan)	7
	Összesen	43
mRS pontszám kórházi felvételtkor és az első kontrollvizsgálatkor (Z = -4.23; p ≤ 0.000)	negatív	28
	pozitív	2
	kapcsolt (változatlan)	13
	Összesen	43

A súlyos neurológiai státusz kockázati tényezői kórházi felvételkor és első kontrollvizsgálatkor

Megvizsgáltuk, hogy azonosíthatóak-e a rosszabb (súlyos) neurológiai állapot kockázati tényezői a kórházi felvételkor és az első kontrollvizsgálatkor. Elemeztük a demográfiai jellemzők, neurológiai tünetek megjelenése és a kórházi felvétel közötti időintervallum, klinikai jellemzők, általános tünetek és a felvételkor észlelt súlyos neurológiai állapot közötti összefüggéseket az mRS és a WNV-N index alapján. Vizsgáltuk továbbá a diagnosztikai és terápiás beavatkozások, szövődmények előfordulása és a súlyos neurológiai állapot közötti összefüggéseket az első kontrollvizsgálatkor.

Négy tényező, a betegek életkora, társbetegségei, szövődmények jelenléte és bizonyos meghatározott tünetek (mint rossz közérzet és járásbizonytalanság) bizonyultak a súlyos neurológiai állapot független kockázati tényezőjének. 65 év feletti páciensek esetében az esélyhányados mRS- és WNV-N index pontszámok alapján 9,88 és 4,91 volt, míg a legalább két társbetegségben szenvedő betegeknél körülbelül ötszörös (OR 5,20, illetve 4,59) esélye volt annak, hogy súlyos neurológiai tünetek alakuljanak ki. A "rossz közérzet és fáradtság", mint általános tünet, az mRS-pontszám alapján szintén kockázati tényezője volt a súlyos neurológiai állapotnak (OR: 3,45), WNV-N index alapján pedig a "járás bizonytalanság" jelentett kockázatot (OR: 3,75) a rosszabb neurológiai állapot kialakulására. A szövődmények előfordulása szignifikánsan növelte a súlyos ideggyógyászati státusz esélyét az 1. utánkövetési időszakban. A WNV-N index alapján az esélyhányados 6,50 volt, míg az mRS-értékelés szerint minden olyan betegnél, akinél komplikációk léptek fel, súlyos neurológiai állapot alakult ki (10. Táblázat).

10. Táblázat: A súlyos neurológiai státusz kockázati tényezői kórházi felvételkor és első kontrollvizsgálatkor, mRS- (A), és WNV-N index (B) pontszám alapján

(A) mRS (közepesen súlyos / súlyos neurológiai státusz)

Rizikó faktorok	OR	95% CI
Életkor (≤ 65 év / > 65 év) (n=66)	9,88	2,846 – 34,299
Társbetegségek (≥ 2) (nem / igen) (n=66)	5,20	1,577 – 17,149
Rossz közérzet és fáradtság (nem / igen) (n=66)	3,45	1,120 – 10,670
Szövődmények (nem / igen) (n=43)	--*	

* Minden beteg, akinél szövődmény alakult ki, a súlyos neurológiai státusz kategóriába tartozott

(B) WNV-N Index (közepesen súlyos / súlyos neurológiai státusz)

Rizikó faktorok	OR	95% CI
Szövődmények (nem / igen) (n=43)	6,50	1,130 - 37,200
Életkor (≤ 65 év / > 65 év) (n=66)	4,91	1,628 - 14,817
Társbetegségek (≥ 2) (nem / igen) (n=66)	4,59	1,530 - 13,778
Járás bizonytalanság (nem / igen) (n=66)	3,75	1,126 - 11,123

Elemeztük a neurológiai tünetek kezdete és kórházi felvétel közt eltelt idő, mint folytonos változó, valamint a felvételt követő neurológiai státusz súlyossága közötti kapcsolatot. Eredményeink azt mutatták, hogy a tünetek kezdete és a kórházi felvétel közt eltelt rövidebb időintervallum protektív tényezőnek tekinthető, ugyanis minél kevesebb idő telt el a neurológiai tünetek kialakulása és a hospitalizáció között, annál nagyobb volt az esélye, hogy az adott páciensnél ne jelenjenek meg súlyos neurológiai tünetek.

A tünetek megjelenésétől a kórházi felvételig eltelt idő minden egyes nappal szignifikánsan növelte a kórházi felvételt követő súlyos neurológiai státusz kockázatát (logisztikus regresszióval 0,799-szeresével és 0,688-szorosával, WNV-N index, illetve mRS alapján) (11. Táblázat). A demográfiai, klinikai, diagnosztikai és terápiás jellemzők, és a neurológiai állapot súlyossága közötti egyéb összefüggéseket is elemeztük, de az eredmények nem voltak szignifikánsak.

11. Táblázat: A neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő (napok), és a felvételt követő neurológiai státusz súlyossága közötti kapcsolat, mRS- és WNV-N index pontszámok alapján

mRS alapján	B	S.E.	p-érték	Exp (B)	95% CI
neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő (napok)	-0,374	0,133	0,005	0,688	0,530 – 0,894

$R^2 = 0,310$

WNV-N Index alapján	B	S.E.	p-érték	Exp (B)	95% CI
neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő (napok)	-0,224	0,089	0,011	0,799	0,672 – 0,951

$R^2 = 0,211$

5.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan

A daganatos páciensek demográfiai és klinikai jellemzői

Kutatásunkban elemeztük a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseinek demográfiai és klinikai jellemzőit. A *daganatos alapbetegség progressziója vagy szövődménye miatt* történt a legtöbb ismételt sürgősségi megjelenés (egynél több vizit a vizsgált időintervallumban). A *daganatos alapbetegség miatt* érkezők több, mint fele (51,5%) kettő vagy több alkalommal jelent meg a sürgősségin a vizsgálat évében (p=0,000). (12A Táblázat)

12. Táblázat: A daganatos betegek jellemzői a sürgősségi megjelenés fő okai alapján

(A) A sürgősségi vizitek gyakorisága, (B) a daganatos betegek demográfiai és klinikai jellemzőinek megoszlása, (C) halálozás eloszlása és (D) daganatos betegek korábbi onkológiai ellátásának típusai, a sürgősségi megjelenések fő okai alapján

12A Táblázat

Megjelenések gyakorisága (p=0,000)	Daganatos alapbetegség miatt n=330	Onkológiai kezelés mellékhatása miatt n=54	Újjonnan felfedezett daganat miatt n=115	Egyéb okból n=913	Nem megállapítható n=100	Összes daganatos beteg N=1512
1x	160 (48,5%)	40 (74,1%)	102 (88,7%)	659 (72,2%)	63 (63,0%)	1024 (67,7%)
2-3x	132 (40,0%)	14 (25,9%)	11 (9,6%)	216 (23,6%)	33 (33,0%)	406 (26,8%)
≥4x	38 (11,5%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	38 (4,2%)	4 (4,0%)	82 (5,5%)

12B/I. Táblázat

	Daganatos alapbetegség miatt n=552	Onkológiai kezelés mellékhatása miatt n=85	Újonnan felfedezett daganat miatt n=189	Egyéb okból n=1381	Nem megállapítható n=176	Összes megjelenés száma N=2383
Nem (p=0,038)						
Férfi	267 (48,4%)	41 (48,2%)	110 (58,2%)	654 (47,4%)	96 (54,5%)	1168 (49,0%)
Nő	285 (51,6%)	44 (51,8%)	79 (41,8%)	727 (52,6%)	80 (45,5%)	1215 (51,0%)
Életkor (évek) (p=0,000)						
≤65	253 (45,8%)	45 (52,9%)	78 (41,3%)	475 (34,4%)	55 (31,3%)	906 (38,0%)
>65	299 (54,2%)	40 (47,1%)	111 (58,7%)	906 (65,6%)	121 (68,8%)	1477 (62,0%)
Ellátás rendelési időben (p=0,311)						
Igen	219 (39,7%)	31 (36,5%)	88 (46,6%)	597 (43,2%)	72 (40,9%)	1007 (42,3%)
Nem	333 (60,3%)	54 (63,5%)	101 (53,4%)	784 (56,8%)	104 (59,1%)	1376 (57,7%)
Társbetegség (p=0,000)						
0	100 (18,1%)	17 (20,0%)	46 (24,3%)	181 (13,1%)	25 (14,2%)	369 (15,5%)
1	130 (23,6%)	23 (27,1%)	47 (24,9%)	279 (20,2%)	37 (21,0%)	516 (21,7%)
≥2	322 (58,3%)	45 (52,9%)	96 (50,8%)	921 (66,7%)	114 (64,8%)	1498 (62,9%)

12B/II. Táblázat

	Daganatos alapatbetegség miatt n=552	Onkológiai kezelés mellék- hatása miatt n=85	Újonnan felfedezett daganat miatt n=189	Egyéb okból n=1381	Nem megállapítható n=176	Összes megjelenés száma N=2383
Utolsó onkológiai ellátás óta eltelt idő (p=0,000)						
<30 nap	165 (35,6%)	65 (78,3%)	1 (4,2%)	146 (12,4%)	49 (36,8%)	426 (22,6%)
≥30 nap	299 (64,4%)	18 (21,7%)	23 (95,8%)	1031 (87,6%)	84 (63,2%)	1455 (77,4%)
Triázs kategória (p=0,000)						
5	98 (18,2%)	16 (19,8%)	65 (34,6%)	414 (30,8%)	41 (24,1%)	634 (27,3%)
4	224 (41,7%)	46 (56,8%)	79 (42,0%)	597 (44,4%)	82 (48,2%)	1028 (44,3%)
3	198 (36,9%)	18 (22,2%)	41 (21,8%)	319 (23,7%)	37 (21,8%)	613 (26,4%)
2	11 (2,0%)	1 (1,2%)	3 (1,6%)	11 (0,8%)	4 (2,4%)	30 (1,3%)
1	6 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (0,4%)	6 (3,5%)	17 (0,7%)
Távozás a sürgősségiről (p=0,000)						
Otthonába bocsájtva	228 (41,3%)	39 (45,9%)	74 (39,2%)	957 (69,3%)	86 (48,9%)	1384 (58,1%)
Kórházi felvétel	323 (58,5%)	45 (52,9%)	115 (60,8%)	416 (30,1%)	84 (47,7%)	983 (41,3%)
Önkényes távozás	1 (0,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	8 (0,6%)	6 (3,4%)	16 (0,7%)

12C Táblázat

Sürgősségi megjelenést követő halálozás (p=0,000)	Daganatos alapbetegség miatt n=330	Onkológiai kezelés mellékhatása miatt n=54	Újonnan felfedezett daganat miatt n=115	Egyéb okból n=913	Nem megállapítható n=100	Összes daganatos beteg N=1512
<30 nap	154 (46,7%)	9 (16,7%)	20 (17,4%)	47 (5,1%)	22 (22,0%)	252 (16,7%)
≥30 nap	68 (20,6%)	8 (14,8%)	34 (29,6%)	132 (14,5%)	23 (23,0%)	265 (17,5%)
Nem volt	108 (32,7%)	37 (68,5%)	61 (53,0%)	734 (80,4%)	55 (55,0%)	995 (65,8%)

12D Táblázat

Legutóbbi onkológiai ellátás, terápia típusa	Daganatos alapbetegség miatt n=552	Onkológiai kezelés mellékhatása miatt n=85	Újonnan felfedezett daganat miatt n=189	Egyéb okból n=1381	Nem megállapítható n=176	Összes megjelenés száma N=2383
Sebészeti (p=0,000)	35 (6,3%)	15 (17,6%)	8 (4,2%)	523 (37,9%)	28 (15,9%)	609 (25,6%)
Sugárterápia (p=0,000)	82 (14,9%)	8 (9,4%)	4 (2,1%)	222 (16,1%)	24 (13,6%)	340 (14,3%)
Kemoterápia (p=0,000)	134 (24,3%)	48 (56,5%)	10 (5,3%)	227 (16,4%)	57 (32,4%)	476 (20,0%)
Immun/biológiai (p=0,003)	35 (6,3%)	8 (9,4%)	2 (1,1%)	56 (4,1%)	12 (6,8%)	113 (4,7%)
Hormonterápia (p=0,000)	27 (4,9%)	6 (7,1%)	3 (1,6%)	188 (13,6%)	8 (4,5%)	232 (9,7%)
BSC/palliatív (p=0,000)	107 (19,4%)	1 (1,2%)	3 (1,6%)	22 (1,6%)	2 (1,1%)	135 (5,7%)
Hospice (p=0,000)	64 (11,6%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)	15 (1,1%)	7 (4,0%)	90 (3,8%)

Az onkológiai kezelés mellékhatása miatt érkezőket kivéve, minden csoportban szignifikánsan gyakoribbak voltak a sürgősségi megjelenések (p=0,000) a 65 év feletti betegek körében. A nemek tekintetében megállapítható, hogy a nők általánosságban gyakrabban vették igénybe a sürgősségi betegellátást, míg a férfiak megjelenése inkább a bizonytalan eseteknél (egyértelműen *nem megállapítható*, hogy az adott ellátás a daganatos alapbetegség miatt vagy attól függetlenül okból történt), valamint az *újonnan felfedezett daganattal* kapcsolatos megjelenések tekintetében volt szignifikánsan magasabb (p=0,038).

Bár a sürgősségi megjelenés okát nem befolyásolta jelentősen a vizit időpontja, a rendelési időn kívül eső órákban való megjelenés minden csoportban gyakoribb volt. Társbetegségek számát vizsgálva azt találtuk, hogy a nem daganatos alapbetegség miatt, tehát *egyéb okból* ellátott betegcsoportnál volt a legmagasabb (66,7%; $p=0,000$) a két vagy több társbetegséggel rendelkezők aránya, míg a legalacsonyabb arányt az újonnan felfedezett daganat miatt megjelenők között találtuk (50,8%). Az *egyéb okból* (nem a daganatos betegséghez köthető), valamint az *újonnan felfedezett daganatos megbetegedéssel* összefüggő állapot miatt érkező betegek kerültek legnagyobb arányban az 5. („Halasztható”) triázs kategóriába (30,8%, illetve 34,6%). A sürgősségin történő megjelenés előtt 30 napon belül onkológiai ellátásban részesülők aránya az *onkológiai kezelés mellékhatása miatt érkezők* csoportjában volt a legmagasabb. Emellett elmondható az is, hogy az *onkológiai kezelés mellékhatása miatt* vizsgált betegek 78,3%-a sürgősségi megjelenést megelőző 30 napon belül kapott onkológiai kezelést. Az *újonnan felfedezett daganat miatt* érkezők között volt a legmagasabb sürgősségi megjelenéshez kötött hospitalizáció aránya (60,8%), míg a legalacsonyabb értéket a daganatos betegséghez nem köthető, *egyéb okból érkezők* között kaptuk (30,1%) (12B Táblázat).

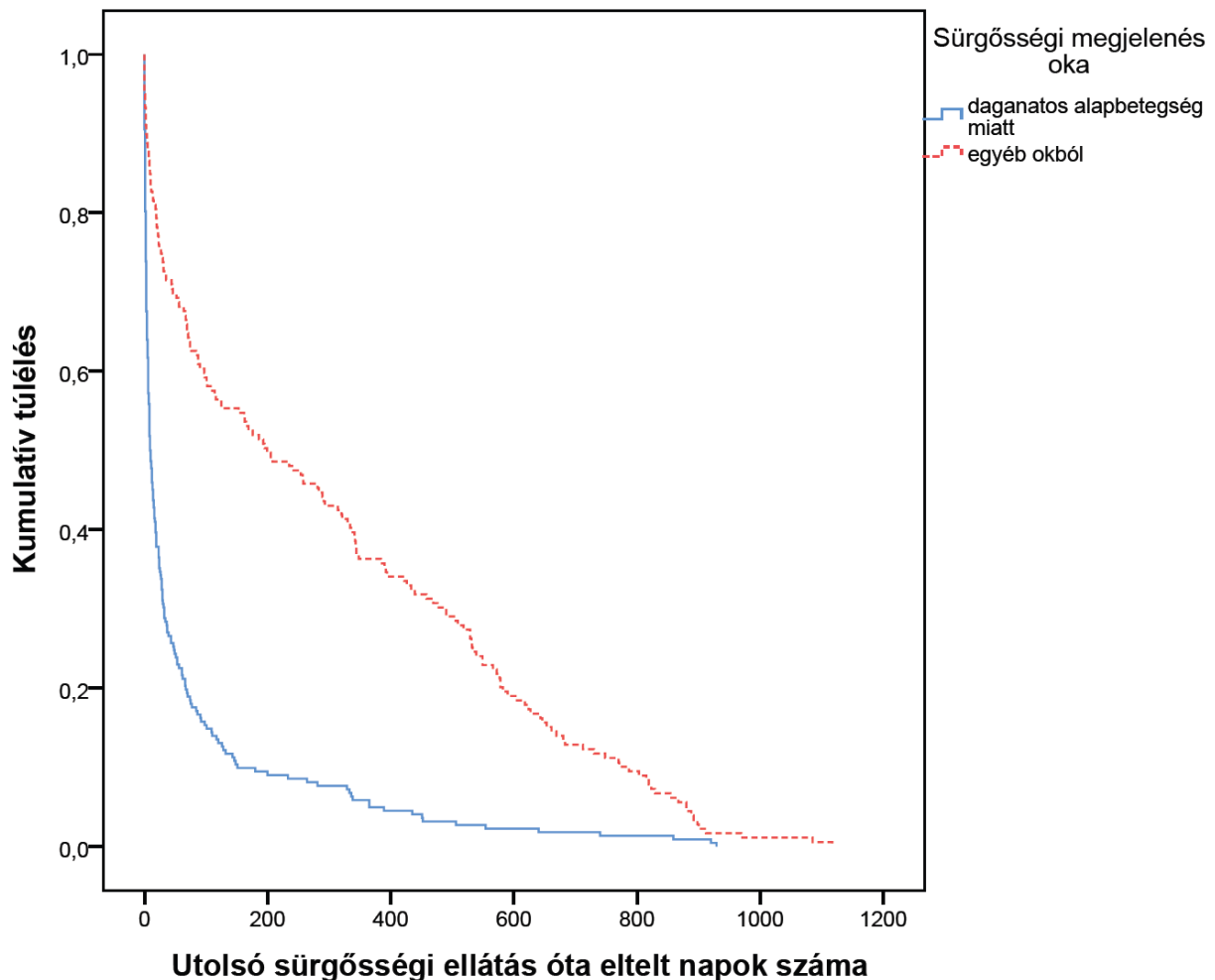
A *daganatos alapbetegség szövődménye, progressziója miatt* sürgősségin megjelentek között volt a legmagasabb (46,7%) a sürgősségi betegellátást követő 30 napon belüli halálozás, míg a legalacsonyabb (5,1%) értékeket a daganatos alapbetegségüktől független, *egyéb okból* érkezők között kaptuk. A megelőző *onkológiai kezelés mellékhatása miatt* érkező betegcsoport körében volt a második legalacsonyabb a sürgősségi megjelenést követő 30 napon belüli halálozási arány (16,7%). Szintén ezen csoportnál volt megállapítható a vizsgált időszakban a legmagasabb (67,3%), míg a daganatos alapbetegségüktől független, *egyéb okból* megjelenő betegek között pedig a legalacsonyabb összahalálozás (19,6%). (12C Táblázat) Elemeztük a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseit megelőző onkológiai ellátásuk típusát is, mely során azt láttuk, hogy a *daganatos alapbetegség miatt* sürgősségire érkező betegek körében volt a legmagasabb arányú a folyamatban lévő, vagy korábban javasolt best supportive care (BSC, legjobb tüneti ellátás), palliatív, illetve hospice ellátás.

Ezen túlmenően a megelőző kemoterápia, illetve immunológiai/biológiai kezelés legnagyobb arányban az *onkológiai ellátás mellékhatása miatt* érkező daganatos betegek körében volt észlelhető, míg a sürgősségi megjelenést megelőző korábbi műtéti beavatkozás, sugárterápia, valamint hormonterápia inkább a daganatos alapbetegségüktől független, *egyéb okból* sürgősségire érkező betegek körében volt magasabb. (12D Táblázat)

A daganatos páciensek 3-éves túlélése

Tekintettel arra, hogy a *daganatos alapbetegség miatt* érkezők és az *egyéb okból* megjelenők az esetek túlnyomó többségét alkották, ennek a két csoportnak a 3 éves teljes túlélését vizsgáltuk. Ahogy a *12C Táblázat* mutatja, a *daganatos alapbetegség szövődménye, vagy progressziója miatt* ellátott betegek több, mint kétharmada meghalt a 3 éves utánkövetési időszak alatt, míg az *egyéb, daganattól független okból* érkező betegek kevesebb, mint ötöde halt meg. Emellett azt is tapasztaltuk, hogy a *daganatos alapbetegség miatt* csoport 30-napos túlélése szignifikánsan rosszabb volt, az *egyéb okból* ellátott csoporttal szemben. (6. ábra)

6. ábra: A daganatos alapbetegség miatt, valamint egyéb okból történő sürgősségi megjelenés esetén meghatározott túlélés, 3 éves utánkövetés során



A daganatos betegek sürgősségi megjelenését előrejelző tényezők

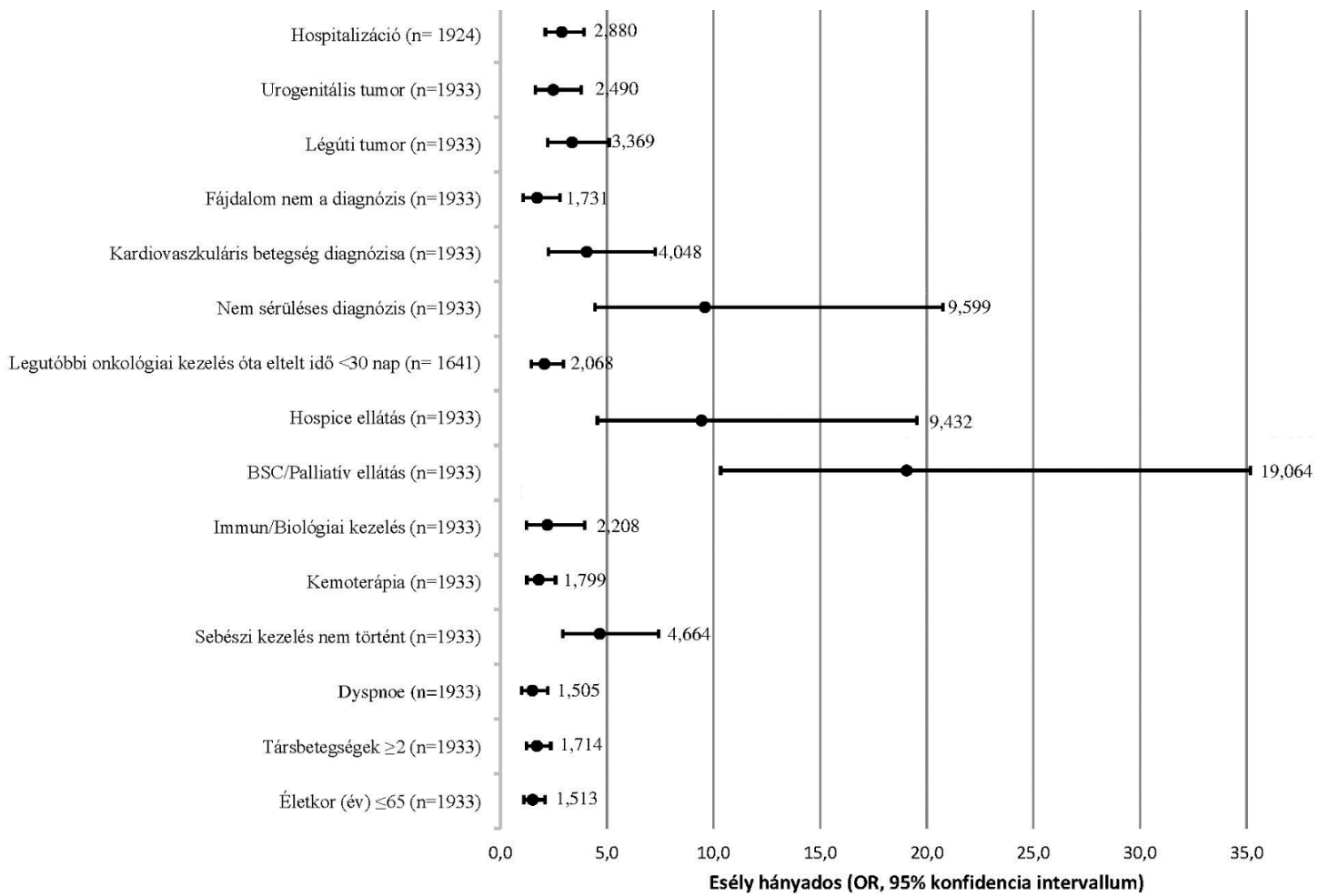
Kutatásunk során megvizsgáltuk azt is, hogy azonosíthatóak-e a daganatos betegséggel összefüggő sürgősségi osztályos megjelenéseket előrejelző tényezők, ezért ismét a két legnagyobb esetszámmal rendelkező csoporthoz tartozó esetek, a *daganatos alapbetegség miatt* érkezők és az *egyéb okból* érkező páciensek demográfiai és klinikai paraméterei közötti összefüggéseket elemeztük.

A *daganatos alapbetegségük progressziója vagy szövődménye miatt* megjelent esetek, az összes esetek 23,2%-át, míg a daganatos alapbetegüktől független, *egyéb okból* ellátott betegek az esetek 58%-át tették ki, melyek együtt az összes vizsgálati kritériumok alapján beválogatott esetek 81,2%-át adták.

Az elemzések elvégzése után az alábbi összefüggéseket kaptuk: két vagy több társbetegséggel rendelkezőknél 1,714 volt az esélyhányados, a 65 éves vagy annál fiatalabb betegeknél pedig 1,513, tehát mindkét betegcsoport esetén több, mint másfélszeres volt annak az esélye, hogy ezen betegek a *daganatos alapbetegség progressziója vagy annak szövődménye miatt* keresték fel a sürgősségi betegellátó osztályt. A korábbi kemoterápia közel megduplázta (OR: 1,799), míg az aktuális sürgősségi ellátás előtti 30 napon belüli onkológiai ellátás, illetve az immunológiai/biológiai kezelés több, mint kétszeresére növelte az sürgősségin való megjelenés esélyét (OR: 2,068, 2,208). A tünetek közül egyedül a nehézlégzés (OR: 1,505) növelte a *daganatos alapbetegség miatti* sürgősségi megjelenés esélyét. A páciens sürgősségi ellátást követő hospitalizációja fekvőbeteg osztályon, azaz kórházi kezelése, valamint légzőszervi daganat jelenléte megháromszorozta (OR: 2,880, 3,369), míg a szív- és érrendszeri betegségek diagnózisa nagyjából megnégyszerezte annak az esélyét, hogy a sürgősségi megjelenés oka a daganatos alapbetegséggel kapcsolatos legyen (OR: 4,048).

Közel tízszeresére emelkedett annak esélye, hogy a daganat progressziója, vagy azzal kapcsolatos szövődmény miatt történt a sürgősségi vizit, ha korábbi hospice-ellátás szerepelt a beteg anamnézisében (OR: 9,432), azonban a daganatos megbetegedéssel kapcsolatos sürgősségi osztályos megjelenés legerősebb előrejelzője a korábbi BSC/palliatív ellátás volt (OR: 19,064). Több tényező hiánya, mint például a kísérő tünetek közül a fájdalom, a sérülés, mint diagnózis, valamint, ha korábban sebészeti, műtéti daganatellenes kezelés nem történt, jelentősen növelte annak az esélyét, hogy a sürgősségi megjelenés a daganatos alapbetegség progressziója miatt következzen be (OR: 9,599;1,731;4,664) (7. ábra).

7. ábra: A daganatos alapbetegséggel összefüggő okok miatt történő sürgősségi betegellátás független előrejelző tényezői



6. Megbeszélés

Kutatásunk részletes adatokat szolgáltatott a négy magyarországi regionális egészségügyi központból származó WNV-fertőzött betegek demográfiai és klinikai jellemzőiről. Az életkor és a nemek megoszlása, valamint a társbetegségek megléte hasonló volt a korábbi vizsgálatokhoz (75). A WNV-fertőződést követően kialakuló tünetek közt gyakran szerepelt láz, fejfájás, rossz közérzet és fáradtság, izomfájdalom, hidegrázás, hányás, szemfájdalom és kiütés is (3). Vizsgálati populációnkban a láz, gyengeség és rossz közérzet, valamint a hányinger és hányás voltak a leggyakoribb általános tünetek.

Minden páciens esetében történt szerológiai vizsgálat, ennek során az IgM vagy IgG és IgM a vizsgált vérsavó és liquor mintákból egyaránt pozitív volt. PCR vizsgálat azonban csak 84%-ban készült, és az esetek mindössze 25,8%-ban bizonyult pozitívnak. A PCR-pozitivitás alacsony aránya magyarázható az alacsony WNV-titerű és rövid ideig tartó virémiával, ugyanezen ok miatt az ember, ahogy más emlős fajok is, a WNV szempontjából „dead end host”-nak számít (76). A tünetek megjelenése és a mintavétel időpontja között eltelt idő hossza, valamint a tárolási és szállítási körülmények szintén hatással lehetnek a vírus-RNS stabilitására a klinikai mintákban, mely szintén magyarázhatja az alacsony PCR-pozitív mintaarányt (77). A WNV törzsek közül a lineage-1 és lineage-2 törzseiről ismert, hogy emberi megbetegedések kórokozói (21). A korábban apatogénnek tartott lineage-2 vírus – mely 2008-ban meredeken emelkedő számú fertőzést okozott (25) – kimutatható volt minden általunk vizsgált PCR-pozitív páciens esetében is, ami a korábbi adatokkal összhangban a lineage-2 WNV magyarországi terjedésére utal (77). Bár a PCR-negatív betegek esetében vírustörzs meghatározása nem volt lehetséges, a WNV lineage-2 okozta fertőzésnek való kitettség volt a legvalószínűbb az ő esetükben is.

A nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvaszív tünetegyüttes kezelése döntően szupportív terápiát jelent, beleértve a fájdalomcsillapítást, gyulladás-, vagy ödéma csökkentését, a másodlagos fertőzések kezelését, míg a fertőzés szövődményeként kialakuló konvulziók (epilepsziás görcsök), agyödéma, légzési elégtelenség vagy más súlyos komplikáció intenzív osztályos ellátást is igényelhet (3,33).

A vizsgálati populációban mannit és szteroid adása gyakori medikációnak számított (19,7%), míg fájdalomcsillapító terápiában és antibiotikus- vagy kombinált antibiotikus és antivirális kezelésben a betegek döntő többsége részesült.

Az agyhártyagyulladás, mint a WNND egy manifesztációja lázzal, fejfájással, meningeális izgalmi jelekkel és fotofóbiával jellemezhető, míg az agyvelőgyulladás enyhe dezorientáció, konfúzió vagy akár súlyos encephalopathia és kóma formájában is jelentkezhet (3). Bár vizsgálatunkban a beválasztási kritériumok minden megerősített WNV-fertőzésben szenvedő betegre kiterjedtek, a betegek túlnyomó többségénél a WNND valamely formája kialakult (meningitis, encephalitis, meningoencephalitis vagy akut petyhüdt parézis), de azon betegek esetében is, akiknél WNND nem volt kimondható, kivétel nélkül igazolódott valamilyen neurológiai tünet. A WNND-betegek magas aránya a vizsgált populációban nem volt meglepő, ugyanis a WNV-fertőzés tünetei gyakran enyhék és atípusosak, általános vírusos fertőzésnek megfelelőek, ezért a betegek gyakran csak súlyosabb tünetekkel jelentkeznek a kórházban, melyek a neuroinvasív betegségekre jellemzőek (26). A betegek csaknem egyharmada szenvedett izomgyengeségben, parézisben a kórházi felvétel után, amely a legtöbb esetben enyhe vagy közepes mértékű volt, de a reflex és szenzoros érintettség viszonylag ritkán fordult elő. Korábbi tanulmányokban leírtakhoz hasonlóan, betegeinknél gyakran jelentkeztek még egyéb neurológiai tünetek, mint a fejfájás, szédülés és zavartság (26).

Néhány kutatás a WNV-fertőzött betegek neurológiai kimenetelének elemzésével is foglalkozott (33,34). Egy vizsgálat szerint a hosszú távú neurológiai eltérések, maradványtünetek leggyakrabban az WNND agyvelőgyulladással járó formájában fordultak elő, míg egy másik tanulmány arról számolt be, hogy a fiatalabb életkor volt az egyetlen szignifikáns prediktor a neurológiai eltérések gyógyulásának szempontjából (33,34). Korábbi, post-stroke tünetekkel foglalkozó vizsgálatok azt mutatták, hogy a motoros funkciók az ictust követő első 6-8 hétben gyorsan javultak, és három hónap körül plató fázisba értek (78). Ezért indokoltnak tartottuk, hogy betegeinket - akiknek motoros funkciója az esetek többségében károsodott - 2-6 hónapos intervallumban kövessük nyomon. A várakozásoknak megfelelően a neurológiai maradványtünetek aránya és a betegek állapotának súlyossága a vizsgálati populációnkban csökkent az első és második kontrollvizsgálat időpontjára.

Számos tanulmányban kimutatták, hogy az előrehaladott életkor, az immunszuppresszió, a magasvérnyomás és cukorbetegség, a cerebrovasculáris betegségek, valamint más komorbiditások összefüggésbe hozhatók a neuroinvasív fertőzésekkel és a hosszú távú

következményeikkel (26,35,79,80). Ezzel kapcsolatban azt találtuk, hogy a 65 év feletti életkor és a kettő vagy több társbetegség jelenléte szignifikánsan növelte a súlyos neurológiai státusz kialakulásának valószínűségét. A kórházba érkezéskor észlelhető panaszok és tünetek közül a "rossz közérzet és fáradtság", valamint a "járásbizonytalanság" a súlyos neurológiai állapot magasabb esélyhányadosával (OR) jártak együtt. Bár ennek az eredménynek az oka nem egyértelmű, feltételezzük, hogy a "járásbizonytalanság", mint tünet izomgyengeség, vagy agyi működészavar, encephalitis tünete, míg a „rossz közérzet és fáradtság” pedig a progrediáló neuroinvaszív betegség előjele lehet. Egy korábban végzett vizsgálat kimutatta, hogy a WNND miatt intenzív terápiás osztályos (ITO) felvételre szoruló betegeknek hosszabb kórházi tartózkodás, magasabb kórházi halálozás és az ITO emissziókor magasabb arányú önálló járásképtelenség valószínű (28). Leírták azt is, hogy az intenzív osztályra felvett betegek 81%-nak valamilyen szövődménye alakult ki (28). Ezen eredményekhez hasonlóan, kutatásunkban a kórházi ellátás kapcsán a WNND-asszociált szövődmények előfordulása jelentősen megnövelte az első utánkötéskor a súlyos neurológiai állapot esélyét, ami hangsúlyozza a korai szupportív terápia fontosságát WNND-ben, a szövődmények elkerülése érdekében, különösen a magas kockázatú populációkban.

Csak néhány tanulmány számolt be a neurológiai tünetek megjelenése és a hospitalizáció közt eltelt napok számáról (81), azonban legjobb tudásunk szerint egyetlen kutatás sem vizsgálta a tünetek kezdete és kórházi felvétel közt eltelt idő és a neurológiai tünetek súlyosságának összefüggését. Legfontosabb megállapításunk tehát az volt, hogy a neurológiai tünetek megjelenése és a hospitalizáció közt eltelt idő a neurológia státusz súlyosságát befolyásolta a WNV-fertőzött betegeknek, a rövidebb időintervallum protektív faktorként szolgált. Minél hosszabb volt ez az intervallum (minél több nap telt el), annál nagyobb volt a betegek esélye arra, hogy súlyos ideggyógyászati státusz alakuljon ki.

A fentiekben részletezett kockázati tényezővel kapcsolatos megállapításunk lényeges gyakorlati üzenetet hordoz. Mivel a tünetek megjelenése, és a hospitalizáció közt eltelt idő a tünetek és ezáltal a kimenetel súlyosságát is befolyásolja, fontos lenne, hogy azon betegek, akiknél neurológiai tünetek alakultak ki, késlekedés nélkül, a lehető leghamarabb jelentkezzenek egészségügyi ellátásra. Mivel a sürgősségi osztályok klinikusai gyakran első ellátóként találkoznak a beteggel, ezért fel kell készülniük arra, hogy időben meghozzák az ellátással kapcsolatos döntéseket, neuroinfekció tüneteivel jelentkező páciensek esetében. A WNV-fertőzés és még inkább a WNND ritkasága, és igen változatos klinikai manifesztációja

különös differenciál diagnosztikai nehézséget jelent, de az időben megkezdett empirikus, szupportív terápia a beteg hosszútávú prognózisát nagyban befolyásolhatja (17).

Ahogy arról korábban beszámoltak, a WNV foglalkozási ártalom is lehet, mely a fiatalabb, aktív népességet érinti (82,83). Egy tanulmány szerint a fiatalabb korosztály esetében nagyobb a súlyos WNND kialakulásának kockázata, itt a 60 év alatti életkor az intenzív osztályos felvétel prediktora volt (28). Kutatásunkban a betegek kétharmada 65 év alatti volt, ami azt jelzi, hogy a fiatalabb (munkavégzés szempontjából aktív korú), különösen a társbetegségekkel bíró populáció szintén magas kockázatúnak számít, ezért fontosnak tűnik a megfelelő járványügyi, megelőző intézkedések alkalmazása, mint a szúnyogcsípések megelőzése (egyéni védekezés, irtópermetezés végzése), valamint a WNV-fertőzés tüneteiről szóló tájékoztatás biztosítása a lakosság körében (28,84).

A rizikó becslő és értékelő skálák használata a klinikai döntéshozatalt támogatják, azáltal, hogy segítenek az egészségügyi ellátószemélyzetnek dönteni a diagnosztikai és terápiás beavatkozásokról, ami különösen fontos sürgősségi helyzetben, ahol az erőforrások helyes elosztása kulcsfontosságú. A módosított Rankin-skálát nagyrészt stroke és meningitis utáni funkcionális értékelésre használják (85), de egy korábbi tanulmányban a WNND-betegeknél is alkalmazták (28), ezért a saját betegmintánkban is alkalmasnak ítéltük pácienseink kórházi és utánkötési neurológiai státusz súlyosságának megítélésére. A jelen kutatáshoz kifejlesztett pontrendszerünk előnye, hogy a WNV-N index az mRS-sel szemben figyelembe vette a WNND-re jellemző neurológiai tüneteket is. A vizsgálat során a két pontrendszer értékei párhuzamosan mozogtak egymással.

Megfigyeléseink alapján a neuroinvazív betegségre utaló, neurológiai tünetekkel jelentkező betegek esetében mérlegelendő lehet értékelő skálák használata. A neuroinvazív infekciók, WNND optimális értékelő eszközének kifejlesztéséhez azonban további (például nagyobb elemszámon végzett, validitást érintő) vizsgálatokra van szükség.

Vizsgálatunknak vannak korlátai. Retrospektív analízis történt, a neurológiai vizsgálatok pedig nem voltak kellően részletesek, a neuropszichológiai deficittek tekintetében. A vizsgálat elemszáma viszonylag alacsonynak mondható. Továbbá a mRS és a WNV-N index használatát nyugat-nílusi vírusfertőzött betegeknél nem validálták.

Kutatásunk második részeként, mintegy folytatásaként, egy viszonylag gyakori betegcsoporttal, a daganatos betegséggel rendelkező páciensek sürgősségi megjelenésével foglalkoztunk, és ezen betegcsoport klinikai és demográfiai jellemzőit vizsgáltuk.

A legtöbb daganatos beteg sürgősségin történő megjelenéseit vizsgáló kutatás egy adott daganattípusra fókuszált (59–63), vagy az ED vizitit okát az ellátás során adott diagnóziskódokra való szűrés szerint próbálták meghatározni (48).

Kutatásunkban elemeztük a vizsgálati év alatt sürgősségi ellátásban részesült daganatos betegek jellemzőit, azonosítottuk a daganatos megbetegedéssel kapcsolatos megjelenések előrejelző tényezőit. Azáltal, hogy bármilyen daganattípussal rendelkező beteget bevettünk a vizsgálatba, kiküszöböltük azt a problémát, hogy néhány daganattal összefüggő megjelenést figyelmen kívül hagyjunk, illetve, hogy tévesen nem tumoros megbetegedéssel összefüggő ellátás is a vizsgálatba kerüljön.

A vizsgált 2018-as évben a sürgősségin ellátott felnőttek száma 27010 volt, 21,4%-ban került sor kórházi felvételre a primer ellátást követően. Nemzetközi adatokkal összehasonlítva, ahol a hospitalizációs ráta nagy szórást mutat 12,4-58% között, a vizsgált országtól függően, mint például Ausztrália (58%), Dél-Korea (13,6%) és az Egyesült Államok (12,4%) (55,86,87), az általunk meghatározott hospitalizációs arány is beleesik ebbe a tartományba. Az országok adatai között megfigyelhető jelentős különbségek valószínűleg az egészségügyi rendszerek különbségeinek, az eltérő betegutaknak tudhatók be. Egy ausztrál vizsgálatban leírtakkal ellentétben (55) az általunk vizsgált kórházban nincs telefonos triázs, sem dedikált útvonal az onkológiai ellátásban részesülő betegek számára, ami alternatívája lehetne a sürgősségi viziteknek. Az ausztrál tanulmányban szignifikánsan magasabb a sürgősségiről történő kórházi osztályos felvételek aránya, ugyanis a betegek jellemzően csak súlyosabb állapotokkal kerülnek sürgősségi osztályokra, ami ezt a különbséget magyarázhatja (55).

A kutatási időszakban sürgősségi betegellátást igénybe vevő daganatos betegek aránya a teljes felnőtt betegforgalomhoz képest 8,8% volt, mely az 1-12% közötti irodalmi adatokhoz hasonló arány (49,61,88).

Más vizsgálatokkal összehasonlítva saját eredményeink is azokat a vezető panaszokat (fájdalom, nehézlégzés vagy hányinger és hányás) említették leggyakrabban, melyek korábbi tanulmányokban is leírásra kerültek (44,46,89,90). Daganatos betegeink nagyobb részt az

idősebb korosztályba (>65 év) tartoztak, többségében kettő vagy több alapbetegségben szenvedtek, ami szintén egybevág korábbi vizsgálatok eredményeivel, melyek szerint az idősebb betegek nagyobb valószínűséggel keresték fel az sürgősségi osztályt (57,91), és átlagosan három társbetegségük volt (44). Egy nagy populáción végzett amerikai tanulmány szerint, mely a daganatos betegek SBO-vizitjeink okait vizsgálta, a daganatos páciensek főként fájdalmat, nehézlégzést, gyomor-bélrendszeri problémákkal kapcsolatos panaszokat említettek felvételkor, a leggyakrabban pedig tüdő-, emlő-, prosztata- és vastagbél-daganatos betegek jelentkeztek sürgősségi ellátásra (44).

Kutatásunk során öt fő okot azonosítottunk a tumoros páciensek ED-n való megjelenésének hátterében: *daganatos betegséggel összefüggő ok, onkológiai kezelés szövődménye vagy mellékhatása miatti megjelenés, aktuális sürgősségi ellátás kapcsán diagnosztizált tumoros betegség, daganatos alapbetegségtől független ok, és nem meghatározható ok.* A fenti öt kategóriába tartozó betegek adott demográfiai és klinikai jellemzőkkel rendelkeznek. A *daganatos alapbetegség miatti* ellátásokhoz kapcsolódott a legmagasabb arányú ismételt SBO megjelenés, valamint a legmagasabb ellátást követő 30 napon belüli halálozás. Szintén ebben a csoportban volt a legmagasabb a légzőszervi daganat (nehézlégzés vezetőpanasszal) és megelőző BSC/palliatív vagy hospice ellátás aránya, viszont a teljes túlélés itt volt a legalacsonyabb. Az *onkológiai kezelés szövődménye vagy mellékhatása miatt* történő ellátások csoportjába fiatalabb betegek tartoztak, túlnyomórészt nők, legtöbb esetben onkológiai kezelést a vizitet megelőző 30 napon belül kaptak, ezek közül is kemoterápia vagy immun-, illetve biológiai terápia volt a leggyakoribb, továbbá döntően gasztrointesztinális diagnózis került rögzítésre esetükben. Az *aktuális sürgősségi ellátás kapcsán igazolódott daganattal* kapcsolatos megjelenésekre jellemző volt az arányaiban legmagasabb nem sürgős, 5-ös triázs kategória, ugyanakkor itt volt a legmagasabb a primer ellátást követő hospitalizáció aránya is. Ebben a csoportban lényegesen több volt a férfi, a hasi fájdalom, mint vezető panasz dominált, a leggyakoribb diagnózis a vastagbélrák volt. A daganatos alapbetegséggel nem összefüggő, *egyéb okból* történt megjelenések csoportjában volt a legmagasabb a kettő vagy több társbetegség aránya, de legalacsonyabb a 30 napon belüli halálozás és a legjobb teljes túlélés is ezt a populációt jellemezte. Gyakori volt a megelőző műtéti, radioterápiás, vagy hormonális kezelés, és ezen csoport legkisebb hányada került a sürgősségi ellátást követően osztályos felvételre. Várakozásainknak megfelelően az igen heterogén, *nem meghatározható okból* történt betegellátás csoportja az előző kategóriák jellegzetességeinek keveredését mutatta.

Mivel újszerű megközelítést alkalmaztunk a sürgősségi ellátás fő okainak meghatározására, közvetlen összehasonlítás más kutatásokkal nem volt lehetséges, azonban több korábbi vizsgálat alátámasztja megfigyeléseink validitását. Egy kutatásban, mely az onkológiai kezelésben részesülő betegek nem tervezett sürgősségi ellátását elemezte, azt találták, hogy a megnövekedett SBO használatnak független előrejelző tényezője a 28 napon belüli daganatellenes kezelés (55), ami összhangban van az *onkológiai kezelés szövődménye vagy mellékhatása miatt* ellátásra jelentkező betegeinkkel kapcsolatos korábbi megállapításunkkal. Ezenfelül az *onkológiai kezelés mellékhatása miatt* jelentkező betegeink 78,3%-a 30 napon belül kapott onkológiai kezelést, ami a korábbi tanulmányokkal szintén egybevág, ahol kemoterápiás kezelést követően a betegek 30-83%-a szorult sürgősségi ellátásra (54,89,92,93).

A *daganatos alapbetegség miatti* SBO-látogatásokkal kapcsolatos eredményeinkkel összhangban Philip és munkatársai kutatásukban azt találták, hogy előrehaladott tumoros betegek - akik gyakran palliatív vagy hospice ellátást igényelnek olyan panaszok miatt, mint a nehézlégzés - és várhatóan korlátozott a várható élettartamuk, gyakran keresik fel a sürgősségi ellátóhelyeket, panaszaik fokozódása vagy alapbetegségük progressziója miatt (94). A Caterino és kollégái által végzett vizsgálat szerint, mely a SBO-n megjelenő aktív tumoros betegek klinikai jellemzőit elemezte, 62,5%-a a betegeknek előrehaladott, metasztatizáló tumoros beteg volt és mintegy harmaduk légzési nehézség miatt kereste fel az SBO-t (54). Ezen eredményekhez hasonlóan az általunk vizsgált, *daganatos alapbetegség miatti* vizitek magas hányadában találtunk BSC/palliatív vagy hospice ellátás alatt álló légzőszervi daganatos beteget. Ezzel szemben a tumoros folyamattól független, *egyéb okból* történt SBO-megjelenések gyakran multimorbid, relatíve jobb prognózisú betegekre voltak jellemzőek. Itt az esetek közel harmadában 5-ös triázs kategóriát rögzítettek, jelezve, hogy a kórfolyamat nem tekinthető magas időfaktorúnak. Mint egy korábbi, terciér ellátóközpontban, a nem sürgős eseteket vizsgáló tanulmány megállapította, a betegek több, mint negyede (25,8%) a „könnyebb hozzáférhetőséget” és az alapellátásban a sürgősségi ellátóhelyekhez képest „limitált erőforrásokat és egészségügyi szolgáltatásokat” (17,8%) nevezte meg az SBO vizit lényeges okaként (95). Megfigyelhető az a tendencia is, miszerint a krónikus betegségben szenvedők egyre gyakrabban veszik igénybe a sürgősségi betegellátást, ami részben az alapellátó orvosok (házi orvosok) hiányával magyarázható (96), ezt jól szemlélteti, hogy az Országos Kórházi Főigazgatóság Alapellátásfejlesztési Igazgatóság adatai alapján az értekezés írásakor Somogy megyében 31 betöltetlen házi orvosi praxis volt található (97). Ezek a korábbi megfigyelések részben magyarázatot adhatnak arra, hogy az SBO-ellátások többsége rendelési időn túl történt.

Malignitás miatti sebészeti kezelésen átesett páciensek daganattól független, *egyéb okból* való megjelenésének viszonylag magas hányadának oka lehet, hogy a tumoros folyamat valószínűleg még korai stádiumban volt, ezért teljes sebészeti rezekció lehetséges volt, így a betegek prognózisa is jobb volt. A kórházi felvétel alacsony aránya és a legalacsonyabb halálozási arány - mind a megjelenését követő 30 napon belüli, mind pedig a vizsgált hároméves túlélés - szintén a korábban említett hipotézist támasztja alá.

Egy nemrégiben végzett amerikai kutatás szerint az újonnan felfedezett daganatos betegségek diagnózisa 11%-ban a sürgősségi ellátás során születik, főként az alacsonyabb szocioökonómiai háttérű betegekre volt jellemző, és az esetek 13%-ban colorectális daganat igazolódott (CRC, colorectal carcinoma) (98). Bár vizsgálatunk fő fókuszának nem ezen betegeket tekintettük, ezt a betegcsoportot is megvizsgáltuk, és eredményeink szerint a sürgősségin megjelent daganatos betegek 7,9%-nál az adott sürgősségi ellátás vezetett a malignitás diagnózisához, továbbá magas hospitalizációs arány társult hozzá, és betegeinknél is a CRC volt a leggyakoribb tumortípus. Az újonnan diagnosztizált vastagbélrákos megbetegedések magas arányát a meglévő vastagbél-szűrési program kiterjesztésével, edukációs programokkal, a lakosság tájékoztatásának javításával lehetne csökkenteni. Amellett, hogy a szűrővizsgálatokon a lakosságnak csak csekély hányada vesz részt, alarmírozó az a tendencia is, mely szerint az utóbbi közel 20 évben az 50 év alatti korosztálynál is egyre gyakoribb ez a daganattípus, sőt egy tanulmány szerint minden tizedik újonnan felfedezett CRC beteg 50 év alatti (99). Emiatt a CRC szűrési stratégiáján változtatni szükséges, és ezirányú törekvések már megkezdődtek. Az USA-ban például 2021 májusától a 'US Preventive Services Task Force' frissített ajánlása alapján 50 évről 45 éves korra javasolják levinni a CRC szűrés korhatárát (100). Láthatjuk, hogy az aktív korosztályt is érintő CRC korai diagnózisa rendkívül fontos, ugyanis a sürgősségin diagnosztizált daganatos betegség sok esetben már igen előrehaladott, gyógyíthatatlan, ezt az újonnan felfedezett daganat miatt ellátásra kerülő betegcsoport 30 napon belüli (17,4%) és három éven belüli (29,6%) magas halálozási aránya is sejteti.

Az SBO-vizitek fő okai szerinti kategorizálás két legnagyobb esetszámú csoportját (*daganatos betegség miatt bekövetkező* és attól teljesen független, *egyéb megjelenési ok*) tovább vizsgáltuk. Azonosítottunk 15 független tényezőt, ami arra hajlamosított, hogy az adott sürgősségi ellátás a *daganatos alapbetegség progressziója vagy szövődménye miatt* történt. A fiatalabb életkor, kettő, vagy annál több társbetegség, nehézlégzés, mint vezetőpanasz, légúti tumor, megelőző kemo-, vagy immun-, biológiai terápia, BSC, palliatív vagy hospice ellátás az anamnézisben,

30 napon belüli onkológiai kezelés, egyes diagnózisok (kardiovaszkuláris betegségek), vagy azok hiánya (sérülés vagy fájdalom), továbbá a sebészeti tumorkezelés hiánya mind független rizikó faktorai voltak az onkológiai alapbetegséggel összefüggő vizitnek.

Egy nemrégiben végzett kanadai tanulmány eredményeinkkel összhangban kimutatta, hogy a tüdőtumoros betegek jelentősen magasabb arányban veszik igénybe a sürgősségi ellátást, más daganattípussal élő betegekhez képest, míg a kemo- és immunterápia kevésbé erős korrelációt mutattak a vizitek gyakoriságával (101). Szintén saját eredményeinkhez hasonlóan a nehézlégzés, mint vezető panasz igen gyakorinak bizonyult, a sürgősségi ellátás második-negyedik leggyakoribb okának (102), ami a betegség progresszióját és rossz prognózist jelezheti (50,103). Beszámoltak arról is, hogy a végstádiumú betegeknél a leggyakoribb sürgősségi megjelenési okok közé tartozik egyebek közt a légúti tumor diagnózisa és a nehézlégzés (104), melyet a *daganatos alapbetegség miatt* sürgősségi osztályt felkereső betegeknél mi is megfigyeltünk. A sürgősségi ellátást követő hospitalizáció szintén szignifikánsan növelte a daganattal összefüggő ellátási ok esélyét. Egy Hollandiában végzett vizsgálat szerint a metasztázáló colon, hörgő- vagy tüdő daganat miatt kezelt betegek közel kétharmada (65%) igényel sürgősségi ellátást vagy kórházi felvételt, palliatív ellátásba pedig viszonylag későn kerültek a betegek (105). Más kutatások is magas hospitalizációs rátát állapítottak meg: az összes daganatos betegek 76%-a előrehaladott stádiumú daganattal jelentkezett a sürgősségin, ezen csoport 58%-a osztályos felvételre került (46). Mivel a speciális palliatív ellátás nem minden beteg számára könnyen elérhető, ráadásul a magyarországi területi eloszlása is egyenlőtlen, a hospice, de különösen a BSC/palliatív ellátásban részesülő betegek magas sürgősségi ellátási igénye hátterében az elégtelen szupportív ellátás is állhat. Mivel az előrehaladott daganatos betegek (akik gyakran hospice vagy palliatív ellátásban is részesülnek) egyre súlyosbodó tünetekkel küzdenek, nem meglepő módon daganatos alapbetegségükkel összefüggő okból veszik igénybe a sürgősségi ellátást. Szakirodalmi adatok szerint a CRC miatt sebészi ellátásban részesülő betegek esetében a műtétet követő 30 napon belüli sürgősségi megjelenés gyakori (59), más vizsgálat megfigyelései szerint pedig a közelmúltban kórházból emittált betegek sürgősséggel történő újrafelvétele is igen nagy valószínűséggel szükségessé válik (106). Beteganyagunkban a 30 napon belüli onkológiai kezelés növelte annak esélyét, hogy a megjelenés oka a daganatos betegséggel összefüggő legyen. Korábbi vizsgálatok alapján az idősebb kor növelte a valószínűségét annak, hogy a daganatos betegek sürgősségi ellátást vegyenek igénybe (56,58). Ezzel szemben saját eredményeink szerint a 65 év alatti életkor valószínűbbé tette, hogy az SBO-ellátás oka daganattal összefüggő legyen. A látszólag eltérő

eredményeket magyarázhatja az adatgyűjtés eltérő metodikája, mivel mi minden daganattípusban szenvedő beteget vizsgáltunk, a legtöbb kutatás pedig meghatározott szervek, szervrendszerek tumorára összpontosított, és kevésbé célozta a sürgősségi vizitek fő okainak meghatározását.

Azzal, hogy minden tumortípust vizsgálva elemeztük a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseit, pillanatképet nyújtottunk az SBO-n tett látogatások klinikai és demográfiai jellemzőiről, melynek klinikai, gyakorlati haszna lehet az ellátószemélyzet számára is. A tumoros betegek a teljes felnőtt SBO forgalom jelentős részét tették ki, és míg ezen ellátások egy része a daganatos alapbetegség progressziójához, vagy megelőző onkológiai kezeléshez köthető, számos esetben a tumortól teljesen független, nem sürgető kórfolyamatok vezettek a megjelenéshez. Annak meghatározását, hogy a beteg mely csoportba tartozik, valamint a szükséges egészségügyi erőforrások elosztását segítheti a daganatos betegséggel összefüggő állapotok előrejelző tényezőinek ismerete. A sürgősségi osztályok túlterheltsége és várhatóan a daganatos betegek ellátásának minősége is javulna, ha a tumoros betegség progresszióját, szövődményeit, onkológiai kezelés mellékhatásaival kapcsolatos heveny állapotokat a daganatos betegekre specializálódott egységeken belül, dedikált beteg útvonalak segítségével lehetne kezelni, ahogy ezt az USA-ban, Egyesült Királyságban, Kanadában is néhány központban megvalósították (101,107).

Kutatásunk korlátai közé tartozik, hogy a vizsgálat egyetlen helyszínen, egyetlen 3. progresszivitású sürgősségi centrumban történt, ezért további vizsgálatok szükségesek, több helyszínen, mielőtt eredményeink általánosíthatók lennének. Azáltal, hogy bármely daganattípussal rendelkező páciens beválogatásra került az adott időintervallumban, nem tudtuk figyelembe venni az adott tumortípusok speciális jellemzőit, illetve azt sem, hogy a tumoros folyamat aktuálisan aktív, vagy sem, ami befolyásolhatja a sürgősségi ellátások gyakoriságát és hospitalizációt is. Továbbá bizonyos adatok (vezető panaszok, daganattípusok) nagyobb kategóriákba sorolása – bár korábbi szakirodalom figyelembevételével, de önkényes alapon történt – torzításhoz vezethetett. Míg a kórházunkban kezelt betegek ellátása minden esetben a sürgősségi centrumunkban kezdődött meg, egyes betegek (aktuális tartózkodási helyüktől függően) más kórházak sürgősségi vagy onkológiai központjába kerülhettek sürgős panasz esetén, így korlátozva az összes daganatos beteg bevonását a vizsgálatba.

7. Téziseim

7.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

(**Koch M**, Pozsgai É, Soós V, Nagy A, Girán J, Nyisztor N, Martyin T, Müller Z, Fehér M, Hajdú E, Varga C. Identifying risks for severity of neurological symptoms in Hungarian West Nile virus patients. BMC Infect Dis. 2021 Jan 13;21(1):65. doi: 10.1186/s12879-020-05760-7. PMID: 33441090; PMCID: PMC7805165.)

1. Az általunk vizsgált WNV-fertőzött betegek túlnyomó többségénél (85%) a WNND valamilyen formája kialakult (meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, akut petyhüdt bénulás), és minden beteg esetében észlelhető volt valamilyen neurológiai tünet. A neurológiai tünetek aránya és a beteg állapotának súlyossága is csökkent a 150-180. nap közti kontrollvizsgálat időpontjáig.

2. A 65 év feletti életkor, ≥ 2 komorbiditás, „rossz közérzet és fáradtság” és „járásbizonytalanság”, valamint a kórházi kezelés során fellépő szövődmények szignifikánsan növelték a súlyos neurológiai státusz kialakulásának esélyét.

3. A neurológiai tünetek kezdete és a kórházi felvétel között eltelt idő befolyásolta a WNV-fertőzött betegek neurológiai tüneteinek súlyosságát, és a rövidebb időintervallum védő tényezőként szolgált a súlyos neurológia tünetek kialakulásával szemben.

4. Kifejlesztettük a WNV-N indexet, egy potenciális neurológiai státusz felmérő skálát WNV-fertőzött betegek részére, ami a mRS-sel szemben figyelembe veszi a WNV-fertőzés asszociált neuroinvaszív betegség típusos tüneteit is.

7.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan

(Koch M, Varga C, Soós V, Prenek L, Porcsa L, Szakáll A, Bilics G, Hunka B, Bellyei S, Girán J, Kiss I, Pozsgai É. Main reasons and predictive factors of cancer-related emergency department visits in a Hungarian tertiary care center. BMC Emerg Med. 2022 Jun 23;22(1):114. doi: 10.1186/s12873-022-00670-0. PMID: 35739467; PMCID: PMC9219147.)

1. *Daganatos alaphettséggel összefüggő okból* (23,2%) és a tumoros betegségtől független, *egyéb okból* (58%) történő sürgősségi megjelenések az összes daganatos beteg által tett vizit nagy részét (81,2%) tették ki.

2. A *daganatos alaphettséggel összefüggő* sürgősségi megjelenések csoportjában volt megfigyelhető az ismételt vizitek legmagasabb aránya, mely 51,5%-át jelentette a sürgősségi megjelenéseknek. A leggyakoribb vezető panasz a nehézlégzés volt, a daganattal összefüggő vizitek körében, az ellátást követő 30 napon belüli halálozás pedig arányaiban ebben a betegcsoportban volt a legmagasabb.

3. Daganattól független, *egyéb okból* érkező esetek csoportjában volt a legmagasabb (66,7%) a ≥ 2 komorbiditás aránya. Ebben a kategóriában volt a második legmagasabb az 5-ös, nem sürgős triázs kategória hányada (30,8%). Ezen betegek kevesebb, mint harmada (30,1%) igényelt a sürgősségi ellátást követően hospitalizációt. Az ellátást követő 30 napon belüli halálozás a legalacsonyabbnak bizonyult ebben a halmazban (5,1%).

4. A 65 év feletti életkor (OR 1,51), nehézlégzés, mint vezető panasz (OR 1,50), légúti tumor, megelőző kemo-, vagy immun/biológiai terápia, BSC/palliatív (OR 19,06), vagy hospice ellátás (OR 9,43) az anamnézisben, 30 napon belüli onkológiai ellátás, hospitalizáció igénye és bizonyos diagnózisok (kardiovaszkuláris betegségek), illetve diagnózisok hiánya (nem sérülés vagy fájdalom) szignifikánsan növelték annak az esélyét, hogy az adott ellátás a *daganatos betegséggel összefüggő állapot miatt* történt, azaz független prediktorai voltak a daganattal összefüggő sürgősségi megjelenésnek.

8. Konklúziók

A sürgősségi medicina kihívásai közé tartozik a ritka betegségek differenciál diagnosztikája és kezelése, valamint a krónikus, polimorbid betegek heveny állapotromlásának ellátása is. Két kutatási témánkkal, a nyugat-nílusi vírus által okozott neuroinvasív betegség vizsgálatával és a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseinek jellemzőivel foglalkozó kutatásunkkal ezt a kettős szemléletet igyekeztünk képviselni.

Vizsgálatunkat neurológiai tüneteket okozó WNV-fertőzés miatt kezelt felnőtt betegek csoportján végeztük hazánkban, ami azon kevés európai országok közé tartozik, ahol a WNV-fertőzések előfordulási gyakorisága ugrásszerűen megnőtt az elmúlt években.

Magasabb életkor, komorbiditások jelenléte, kórházi ellátás közben fellépő szövödmények szignifikánsan és egymástól független módon növelték a betegek súlyos neurológiai állapotának kockázatát, a kórházi tartózkodás és rövidtávú utánkövetés során is. Új kockázati tényezőt azonosítottunk, a neurológiai tünetek megjelenése és a kórházi felvétel közt eltelt hosszabb időt, mely a súlyosabb neurológiai kimenetel valószínűségét növeli.

Eredményeink arra utalnak, hogy a WNV-fertőzésekhez asszociált neurológia tünetekkel kapcsolatos éberséget és tudatosságot fokozni kell az érintett területek lakossága körében. A szűnyogcsípések megelőzésében az egyéni védekezés (zárt ruházat, szűnyogriasztó készülékek és spray-k) mellett az irtópermetezés szerepe is fontos lehet. A klinikusoknak lényeges, hogy tájékozottak legyenek a betegek rizikó tényezőivel, amennyiben felmerül a WNV-fertőzés gyanúja. Neurológiai tünetet okozó fertőzés esetén pedig az ideggyógyászati státusz értékelésére szolgáló optimális mérőeszköz, skála kidolgozása fontos lehet a WNND-ben szenvedő betegek kimenetelének javításában.

Tudomásunk szerint ez volt az első vizsgálat a kelet-közép-európai régióban, mely egy nagy sürgősségi betegellátó centrumban ellátott, daganatos megbetegedésben szenvedő betegek klinikai, demográfiai jellemzőit vizsgálta. Szintén az első kutatás, amely – egy újszerű megközelítéssel – a betegek sürgősségi megjelenéseinek független prediktorait azonosította, a sürgősségi megjelenés oka (vezető panasza) alapján. Kimutattuk, hogy a daganatos betegek mintegy negyede a tumoros alapbetegség progressziója, vagy azzal kapcsolatos szövödmény miatt jelent meg az SBO-n, és ezen betegek teljes túlélése a többi daganatos beteghez képest

szignifikánsan rosszabb volt. Megállapítottuk azt is, hogy a fiatalabb életkor, a nehézlégzés, mint vezető tünet, légúti daganat, megelőző kemo-, biológiai- vagy immunterápia, BSC/palliatív és hospice ellátás, 30 napon belüli onkológiai kezelés, hospitalizációs igény és egyes sürgősségin rögzített diagnózisok független kockázati tényezői voltak annak, hogy az aktuális megjelenés a daganatos betegséggel van összefüggésben. A daganatos betegek SBO megjelenéseire hajlamosító tényezőkre vonatkozó adatok gyűjtésével lehetőség nyílik kockázati csoportok azonosítására, célzott betegedukációra, esetlegesen egyéb, nem sürgősségi betegutak megszervezésére. Eredményeink fontos információkkal szolgálhatnak a daganatos betegek ellátását segítő klinikai algoritmusok kidolgozására is, akár a magas kockázatú betegcsoportok korai kiemelésének lehetősége révén.

9. Összefoglaló

9.1. Összefoglaló

Bevezetés:

A sürgősségi osztályok „egykapus” rendszerként működve primer ellátói a kórházba kerülő betegeknek. A sürgősségi medicina kihívását jelenti az a holisztikus, integratív szemlélet, ami magában foglalja a leggyakoribb krónikus betegségek akut állapotromlásának ellátását és a ritka betegségek gyors, hatékony diagnosztikáját, kezelését is. Ez indokolta az értekezés témaválasztását, a hazánkban igen ritka betegség, a nyugat-nílusi vírus okozta fertőzések (I.) és a mindennapi megpróbáltatást jelentő onkológiai betegek sürgősségi ellátásának kutatását (II.).

Célkitűzések:

I. Kutatásunk célja volt, hogy elemezzük a nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegek neurológiai státuszát, értékeljük állapotváltozásukat egy ismert és egy új neurológiai skála segítségével, valamint azonosítsuk a súlyos neurológiai kimenetel háttérében álló lehetséges kockázati és előrejelző tényezőket.

II. A vizsgálat céljából tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az összefüggést a sürgősségi osztályra érkező onkológiai betegek klinikai, demográfiai jellemzői, valamint a sürgősségi megjelenés okai között, illetve azonosítsuk a daganatos betegséggel összefüggő sürgősségi megjelenések előrejelző tényezőit.

Módszertan:

I. 5 éves periódusban retrospektív vizsgálatot végeztünk 4 magyarországi kórház nyugat-nílusi vírussal fertőzött felnőtt betegeinek adatai alapján. Adatgyűjtés során számos demográfiai és klinikai paramétert rögzítettünk. A neurológiai státuszt módosított Rankin-skálán (mRS) és a kutatáshoz létrehozott WNV-N index segítségével értékeltük. Statisztikai analízissel a felvételi és utánkövetési neurológiai státuszt és a súlyos betegség rizikófaktorait is vizsgáltuk. A felvételi és 1. utánkövetési neurológiai státusz mRS és WNV-N index pontszám szerinti összehasonlítását Wilcoxon-féle előjeles rang teszt segítségével végeztük el. Az egyes kockázatok esélyhányadosának kiszámításához, zavaró és hatásmódosító tényezők meghatározásához stratifikált analízist végeztünk.

II. A kutatást egy 3. progresszivitási szintű sürgősségi betegellátó centrumban végeztük, egy éves intervallumra vonatkozóan, felnőtt, rosszindulatú daganattal diagnosztizált betegek adatain. Demográfiai és klinikai adatok gyűjtése mellett meghatároztuk a sürgősségi osztályon való megjelenések okait is, melyet 5 csoportra osztottunk. Statisztikai analízis során leíró és összefüggés-feltáró megközelítést alkalmaztunk. A medián és átlagos túlélési idő becslésére

túlélési elemzést a log-rank teszt alkalmazásával végeztük. Bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk a sürgősségi osztályt felkereső daganatos betegek megjelenéseit előrejelző tényezőknek a megállapításához.

Eredmények:

I. A 66 azonosított beteg esetében a neurológiai tünetek kezdete és a kórházi felvétel közt eltelt idő átlagosan 6,01 nap volt. Szövődmény 18,2%-ban jelentkezett, 5 beteg pedig kórházi kezelés során meghalt. A neurológiai tünetek kezdete és a kórházi felvétel közt eltelt minden egyes nap szignifikánsan növelte a súlyos neurológiai státusz valószínűségét (0,799-szeresére és 0,688-szeresére WNV-N index és mRS szerint). A magas életkor, társbetegségek, szövődmények és egyes tünetek, mint járás bizonytalanság és rossz közérzet a súlyos neurológiai státusz kockázati tényezőinek bizonyultak.

II. A 2383 vizsgált megjelenés 23,2%-a *daganatos alaptervű betegség progressziója vagy szövődménye* miatt történt, s ezen betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt az *egyéb okból* ellátott páciensekhez képest. 65 év alatti életkor (OR: 1,51), ≥ 2 társbetegség (OR: 1,71), vezető panaszként a nehézlégzés (OR: 1,50), légzőszervrendszeri daganat (OR: 3,369), korábbi palliatív/BSC (legjobb tüneti ellátás, best supportive care) (OR: 19,06) vagy hospice ellátás (OR: 9,43) és az ellátást követő hospitalizáció (OR: 2,88) is független kockázati tényezője volt annak, hogy az adott ellátás a daganatos alaptervű betegséggel összefüggésben történt.

Konklúziók:

A neurológiai tüneteket okozó nyugat-nílusi vírusfertőzéssel kapcsolatos vizsgálatunk során a súlyosabb neurológiai kimenetel új kockázati tényezőjét azonosítottuk, a neurológiai tünetek kezdete és a kórházi felvétel közt eltelt időt. A neurológiai tüneteket mutató WNV-fertőzött betegek időben történő kórházi felvétele, valamint a klinikusok által végzett kockázatbecslés – esetlegesen egy, a neurológiai státusz felmérésére szolgáló optimalizált értékelő skála segítségével – javíthatja a betegek neurológiai kimenetelét.

A sürgősségi osztályon ellátott daganatos betegekkel kapcsolatos kutatásunk a közép- és kelet-európai régióban az első, mely a sürgősségi betegellátás igénybevételének előrejelző tényezőit a megjelenés fő oka alapján vizsgálta. Eredményeink fontos információkkal szolgálhatnak a daganatos betegek sürgősségi ellátási igényeinek azonosítását célzó algoritmusok kidolgozásához.

9.2 Abstract

Introduction:

Emergency departments provide first-line care for patients admitted to inpatient care, thus operating as a "single-gate" system. The challenge of emergency medicine is the application of an integrative approach that includes both the management of the acute worsening of common chronic diseases as well as the effective diagnosis and treatment of rare diseases. This unique aspect of emergency medicine is the reason for the choice of the topic of this thesis. First we carried out research about a relatively rare disease in our country, about West Nile virus infections (I), and then we analyzed the emergency care of oncology patients (II) which is a common occurrence.

Objectives:

- I. The aim of our study was to analyse the neurological status of patients infected by West Nile virus, to assess the variability of their condition using a known and a new neurological scale, and to identify potential risk and predictive factors leading to severe neurological outcome.
- II. The aim of the second study was to investigate the association between clinical and demographic characteristics of oncology patients presenting to the emergency department and the reasons for emergency presentation, and to identify predictive factors for cancer-related emergency presentations.

Methods:

- I. We performed a retrospective study of adult patients with West Nile virus infection in four hospitals in Hungary over a 5-year period. In the course of data collection we recorded a number of demographic and clinical parameters. Neurological status was assessed using the modified Rankin scale (mRS) and the WNV-N index (West Nile Virus Neurology Index) developed for this study. Statistical analysis was used to examine neurological status at admission and follow-up and determine risk factors for major disease. Comparisons of neurological status at admission and 1st follow-up by mRS and WNV-N index score were performed using Wilcoxon signed rank test. Stratified analysis was carried out to calculate odds ratios for each risk, and to identify confounders and effect modifiers.
- II. The study was conducted in a level 3 emergency centre, over a one-year study period, based on data from adult patients diagnosed with malignant neoplasms. In addition to collecting demographic and clinical data, we also categorized the reasons for emergency department visits, which we divided into 5 categories. A descriptive approach was used for statistical analysis. To estimate median and mean survival, survival analysis was performed using log-rank test.

Predictive factors for patients with cancer visiting the emergency department were determined using binary logistic regression.

Results:

I. The mean time between the onset of neurological symptoms and hospital admission was 6.01 days among the 66 patients, with WNV disease. Complications occurred in 18.2% and 5 patients died during hospital care. Each day between the onset of neurological symptoms and hospital admission significantly increased the likelihood of developing severe neurological disease (0.799-fold and 0.688-fold according to the WNV-N index and the mRS, respectively). Advanced age, comorbidities, complications and some symptoms such as gait uncertainty and malaise were found to be risk factors for severe neurological status.

II. 23.2% of the 2383 emergency visits by cancer patient visits were due to the progression or complication of their cancer disease, and survival of these patients was significantly worse compared to patients with visits unrelated to cancer. Age below 65 years (OR: 1.51), ≥ 2 comorbidities (OR: 1.71), leading complaint of dyspnea (OR: 1.50), respiratory cancer (OR: 3.369), previous palliative/BSC (best supportive care) (OR: 19.06) or hospice care (OR: 9.43) and hospitalisation following urgent care (OR: 2.88) were also independent risk factors for the emergency department visit to be cancer-related.

Conclusions:

In our study regarding patients with West Nile virus infection and neurological symptoms, we identified a new risk factor for more severe neurological outcome, the longer time between the onset of neurological symptoms and hospital admission. Timely hospital admission of patients with neurological symptoms as well as risk assessment by clinicians - possibly with an optimal assessment tool for estimating neurological status - could improve the neurological outcome of WNV-infected patients.

Our study of patients with cancer is the first to identify independent predictive factors of ED use based on the chief cause of their visit in the Central and Eastern European region. These results may provide important information for the development of algorithms intended to identify the medical needs of patients with cancer at the emergency department.

10. Referenciák

1. Eütv. - 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről - Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700154.tv>
2. 52/2006. (XII. 28.) EüM rendelet a sürgős szükség körébe tartozó egyes egészségügyi szolgáltatásokról - Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0600052.eum>
3. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA* [Internet]. 2013 Jul 7 [cited 2023 Mar 26];310(3):308.
4. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode A V., Campbell GL. Virology, Pathology, and Clinical Manifestations of West Nile Virus Disease. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 30];11(8):1174.
5. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Mar 30];25(4):635–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034323/>
6. Alpert SG, Ferguson J, Noël LP. Intrauterine West Nile virus: Ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2023 Mar 30];136(4):733–5.
7. Yango AF, Fischbach B V., Levy M, Chandrakantan A, Tan V, Spak C, et al. West Nile virus infection in kidney and pancreas transplant recipients in the Dallas-Fort Worth Metroplex during the 2012 Texas epidemic. *Transplantation* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 30];97(9):953–7.
8. Domanović D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, Mayr W, Baroti-Toth K, Dobrota AM, et al. West Nile and Usutu Virus Infections and Challenges to Blood Safety in the European Union. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Mar 30];25(6):1050.
9. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Sep 25 [cited 2023 Mar 30];349(13):1236–45.
10. Annual epidemiological report for 2015 SURVEILLANCE REPORT. [cited 2023 Mar 30]; Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/Pages/index.aspx
11. Burki T. Increase of West Nile virus cases in Europe for 2018. *Lancet* [Internet]. 2018 Sep 22 [cited 2023 Mar 30];392(10152):1000.
12. Pervanidou D, Detsis M, Danis K, Mellou K, Papanikolaou E, Terzaki I, et al. West Nile virus outbreak in humans, Greece, 2012: third consecutive year of local transmission. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 30];19(13).
13. Paddock CD, Nicholson WL, Bhatnagar J, Goldsmith CS, Greer PW, Hayes EB, et al. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2023 Mar 30];42(11):1527–35.
14. Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Mar 30];131(2):159–84.
15. West Nile virus infection - Annual Epidemiological Report for 2018 [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infection-annual-epidemiological-report-2018>

16. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
17. Koch M, Török KT, Nagy F, Soós V, Pozsgai É, Lelovics Z, et al. A nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvaszív tünetegyüttes előfordulása sürgősségi osztályon. *Orv Hetil* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Mar 26];160(51):2026–35.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. [cited 2023 Aug 18]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infection-annual-epidemiological-report-2019>
19. Annual epidemiological report for 2015 SURVEILLANCE REPORT. [cited 2023 May 31]; Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/Pages/index.aspx
20. Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2015 Apr 4 [cited 2023 Mar 30];370(1665):1–11.
21. Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, Freire CC de M, Loucoubar C, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2023 May 2];11(11):e0006078.
22. Bakonyi T, Ivanics É, Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, Weissenböck H, et al. Lineage 1 and 2 Strains of Encephalitic West Nile Virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 [cited 2023 May 2];12(4):618.
23. Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, Biksi I, Ferenczi E, Bahuon C, et al. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Mar 28];25(3):586–91.
24. Venter M, Human S, Zaayman D, Gerdes GH, Williams J, Steyl J, et al. Lineage 2 West Nile Virus as Cause of Fatal Neurologic Disease in Horses, South Africa. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Mar 28];15(6):877.
25. Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgo T, Seidel B, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 28];165(1–2):61–70.
26. Hart J, Tillman G, Kraut MA, Chiang HS, Strain JF, Li Y, et al. West Nile virus neuroinvasive disease: Neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis*. 2014 May 9;14(1). [cited 2023 Aug 18];
27. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “one health” implications. *Pathogens*. 2020 Jul 1;9(7):589.
28. Hawkes MA, Carabenciov ID, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Critical west nile neuroinvasive disease. *Neurocrit Care*. 2018 Aug 1;29(1):47–53.
29. Santini M, Haberle S, Židovec-Lepej S, Savić V, Kusulja M, Papić N, et al. Severe West Nile Virus Neuroinvasive Disease: Clinical Characteristics, Short- and Long-Term Outcomes. *Pathogens* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];11(1).
30. Sejvar JJ, Bode A V., Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1021–7.
31. DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nat Clin Pract Neurol* [Internet]. 2006 May [cited 2023 Mar 28];2(5):264–75.
32. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1981 [cited 2023 Mar 28];44(4):285.

33. Klee AL, Maldin B, Edwin B, Poshni I, Mostashari F, Fine A, et al. Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1405–11.
34. Weatherhead JE, Miller VE, Garcia MN, Hasbun R, Salazar L, Dimachkie MM, et al. Long-term neurological outcomes in West Nile virus-infected patients: An observational study. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 May 1;92(5):1006–12.
35. Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1918–20.
36. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, Harxhi A, Evendar R, Kahraman H, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection – Result of a multinational ID-IRI study. *Journal of Clinical Virology.* 2020 Jan 1;122.
37. File:Deaths caused by malignant neoplasms, residents, 2020V3.png - Statistics Explained [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Deaths_caused_by_malignant_neoplasms,_residents,_2020V3.png
38. Archive:A halálokokra vonatkozó statisztika - Statistics Explained [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Archive:A_hal%C3%A1lokokra_vonatkoz%C3%B3_statisztika#Hal.C3.A1lokok_az_EU-27_tag.C3.A1lamaiban.2C_2017
39. Causes of death statistics - Statistics Explained [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics&oldid=373673
40. Statistics | Eurostat [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/TPS00116/default/table?lang=en>
41. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2023 Mar 30];136(4):E136–45.
42. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Mar 30];129:41–9.
43. Cooksley T, Rice T. Emergency oncology: development, current position and future direction in the USA and UK. *Support Care Cancer* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];25(1):3–7.
44. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 1;29(19):2683–8.
45. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2023 Mar 30];68(3):654–61.
46. Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2012 Aug;20(8):1589–99.
47. Atun R, Cavalli F. The global fight against cancer: challenges and opportunities. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 3 [cited 2022 Feb 11];391(10119):412–3.
48. Lash RS, Bell JF, Reed SC, Poghosyan H, Rodgers J, Kim KK, et al. A Systematic Review of Emergency Department Use Among Cancer Patients. *Cancer Nurs.* 2017 Mar;40(2):135–44.

49. Kim YJ, Seo DW, Kim WY. Types of cancer and outcomes in patients with cancer requiring admission from the emergency department: A nationwide, population-based study, 2016-2017. *Cancer* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2022 Feb 11];127(14):2553–61.
50. Barbera L, Paszat L, Chartier C. Indicators of poor quality end-of-life cancer care in Ontario. *J Palliat Care*. 2006;22(1):12–7.
51. Cooper E, Hutchinson A, Sheikh Z, Taylor P, Townend W, Johnson MJ. Palliative care in the emergency department: A systematic literature qualitative review and thematic synthesis. *Palliat Med* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 26];32(9):1443–54.
52. Smith AK, Schonberg MA, Fisher J, Pallin DJ, Block SD, Forrow L, et al. Emergency Department Experiences of Acutely Symptomatic Patients With Terminal Illness and Their Family Caregivers. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jun;39(6):972–81.
53. Stone SC, Mohanty S, Grudzen CR, Shoenberger J, Asch S, Kubricek K, et al. Emergency Medicine Physicians' Perspectives of Providing Palliative Care in an Emergency Department. *J Palliat Med*. 2011 Dec;14(12):1333–8.
54. Caterino JM, Adler D, Durham DD, Yeung SCJ, Hudson MF, Bastani A, et al. Analysis of Diagnoses, Symptoms, Medications, and Admissions Among Patients With Cancer Presenting to Emergency Departments. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Feb 11];2(3):e190979.
55. Dufton PH, Drosdowsky A, Gerdtz MF, Krishnasamy M. Socio-demographic and disease related characteristics associated with unplanned emergency department visits by cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2019 Dec 6;19(1):647.
56. Jayadevappa R, Malkowicz SB, Chhatre S, Gallo J, Schwartz JS. Racial and ethnic variation in health resource use and cost for prostate cancer. *BJU Int*. 2010 Sep;106(6):801–8.
57. Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, Given BA. Utilization of services among elderly cancer patients--relationship to age, symptoms, physical functioning, comorbidity, and survival status. *Ethn Dis*. 2005;15(2 Suppl 2):S17-22.
58. Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, Malkowicz SB. Variation in quality of care among older men with localized prostate cancer. *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2520–9.
59. Hansen DG, Fox JP, Gross CP, Bruun JS. Hospital readmissions and emergency department visits following laparoscopic and open colon resection for cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Sep;56(9):1053–61.
60. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Mar;57(3):371–86.
61. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Aug 16;98(16):1108–17.
62. Goyal RK, Wheeler SB, Kohler RE, Lich KH, Lin CC, Reeder-Hayes K, et al. Health care utilization from chemotherapy-related adverse events among low-income breast cancer patients: effect of enrollment in a medical home program. *N C Med J*. 2014;75(4):231–8.
63. Yeh YC, McDonnell A, Klinger E, Fowler B, Matta L, Voit D, et al. Comparison of healthcare resource use between patients receiving ondansetron or palonosetron as prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 Sep;17(3):179–85.
64. 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European

- Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538) Text with EEA relevance - Publications Office of the EU [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/10ed460f-0711-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-en>
65. Mansfield KL, Horton DL, Johnson N, Li L, Barrett ADT, Smith DJ, et al. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J Gen Virol*. 2011 Dec;92(12):2821–9.
 66. Linke S, Ellerbrok H, Niedrig M, Nitsche A, Pauli G. Detection of West Nile virus lineages 1 and 2 by real-time PCR. *J Virol Methods*. 2007 Dec;146(1–2):355–8.
 67. Dyck PJ, Litchy WJ, Hokanson JL, Low JL, O’Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: The rochester diabetic neuropathy study of healthy subjects. *Neurology*. 1995;45(6):1115–21.
 68. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, John Service F, O’Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol*. 1980;8(6):590–6.
 69. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
 70. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3393–5.
 71. MSTR | Magyar Sürgősségi Triázrendszer. 2023 [cited 2023 Mar 26]; Available from: <https://www.mstr.hu/>
 72. Tibor dr G, Eszter dr S, Attila dr S, et al. Heveny gastrointestinalis vérzések ellátása. Multidiszciplináris útmutató javaslat. *Orv Hetil* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 26];161(30):1231–42.
 73. Bullard MJ, Musgrave E, Warren D, Unger B, Skeldon T, Grierson R, et al. Revisions to the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS) Guidelines 2016. *CJEM* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Mar 26];19(S2):S18–27.
 74. BNO - Indikáció kereső | PHARMINDEX Online. [cited 2023 Mar 27]; Available from: <https://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerek/bno-indikacio>
 75. Mada PK, Sneed P, Castano G, Moore M, Joel Chandranesan AS. Retrospective Descriptive Analysis of West Nile Neuroinvasive Disease (WNND) in Northwest Louisiana. *Int J Microbiol*. 2020;2020.
 76. Bowen RA, Nemeth NM. Experimental infections with West Nile virus. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Mar 28];20(3):293–7.
 77. Zana B, Erdélyi K, Nagy A, Mezei E, Nagy O, Takács M, et al. Multi-approach investigation regarding the west Nile virus situation in Hungary, 2018. *Viruses*. 2020;12(1).
 78. Pomeroy V, Aglioti SM, Mark VW, Mcfarland D, Stinear C, Wolf SL, et al. Neurological Principles and Rehabilitation of Action Disorders: Rehabilitation Interventions. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(5 Suppl):33S-43S.
 79. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Santini M, Barbic L, Kosuta I, Savic V, et al. West Nile Virus: an emerging threat in transplant population. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2020 Aug 1;20(8):613–8.
 80. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Medical risk factors for severe West Nile virus disease, United States, 2008-2010. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Jul;87(1):179–84.
 81. Pepperell C, Rau N, Krajden S, Kern R, Humar A, Mederski B, et al. West Nile virus infection in 2002: morbidity and mortality among patients admitted to hospital in southcentral Ontario. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2003 May 5 [cited 2023 Mar 30];168(11):1399.

82. Chirico F, Magnavita N. West Nile virus infection in Europe: need for an integration of occupational health practice and public health activities. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 28];55(1):3–5.
83. Campbell G, Lanciotti R. Laboratory-Acquired West Nile Virus Infections—United States, 2002. *Applied Biosafety* [Internet]. 2003 Mar [cited 2023 Mar 29];8(1):17–9.
84. Carney RM, Husted S, Jean C, Glaser C, Kramer V. Efficacy of aerial spraying of mosquito adulticide in reducing incidence of West Nile Virus, California, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):747–54.
85. Cantier M, Morisot A, Guérot E, Megarbane B, Razazi K, Contou D, et al. Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2023 Mar 29];22(1).
86. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2018 Emergency Department Summary Tables [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 11]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2018-ed-web-tables-508.pdf
87. Kim JS, Seo DW, Kim YJ, Hong SI, Kang HG, Kim SJ, et al. Emergency Department as the Entry Point to Inpatient Care: A Nationwide, Population-Based Study in South Korea, 2016–2018. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2022 Feb 11];10(8):1747.
88. Subramanian S. Impact of Medicaid copayments on patients with cancer: lessons for Medicaid expansion under health reform. *Med Care*. 2011 Sep;49(9):842–7.
89. McKenzie H, Hayes L, White K, Cox K, Fethney J, Boughton M, et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer*. 2011 Jul;19(7):963–9.
90. Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? *CMAJ* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2022 Feb 11];182(6):563–8.
91. Grant M, Ferrell BR, Rivera LM, Lee J. Unscheduled readmissions for uncontrolled symptoms. A health care challenge for nurses. *Nurs Clin North Am*. 1995 Dec;30(4):673–82.
92. Livingston PM, Craike M, Considine J. Unplanned presentations to emergency departments due to chemotherapy induced complications: Opportunities for improving service delivery. *Australasian Emergency Nursing Journal*. 2011 May;14(2):62–8.
93. Prince RM, Powis M, Zer A, Atenafu EG, Krzyzanowska MK. Hospitalisations and emergency department visits in cancer patients receiving systemic therapy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Jan;28(1):e12909.
94. Philip J, Remedios C, Breen S, Weiland T, Willenberg L, Boughey M, et al. The experiences of patients with advanced cancer and caregivers presenting to Emergency Departments: A qualitative study. *Palliat Med*. 2018;32(2):439–46.
95. Al-Otmy SS, Abduljabbar AZ, Al-Raddadi RM, Farahat F. Factors associated with non-urgent visits to the emergency department in a tertiary care centre, western Saudi Arabia: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Oct 6;10(10):e035951.
96. McCusker J, Roberge D, Lévesque JF, Ciampi A, Vadeboncoeur A, Larouche D, et al. Emergency department visits and primary care among adults with chronic conditions. *Med Care*. 2010 Nov;48(11):972–80.
97. Tájékoztató A Tartósan Betöltetlen Háziorvosi Körzetekről – OKFŐ [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://alapellatas.okfo.gov.hu/tajekoztato-a-tartosan-betoltetlen-haziorvosi-korzetekrol/>
98. Sheridan P, Lyratzopoulos G, Murphy JD, Thompson CA. Emergency department-mediated cancer diagnosis among older adults in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Sep 20;37(27_suppl):139–139.

99. Galloway DJ, Burns HJG, Bear H, Jarrett F, Boyle P, George WD. Colorectal Cancer in Young Adults. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 29];17(1):205–11.
100. Jain S, Maque J, Galoosian A, Osuna-Garcia A, May FP. Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Mar 29];23(4):474–93.
101. Decker K, Lambert P, Galloway K, Bucher O, Pitz M, Goldenberg B, et al. Predictors of Urgent Cancer Care Clinic and Emergency Department Visits for Individuals Diagnosed with Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(3):1773–89.
102. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Cantor SB, Harle TS, Price KJ, et al. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. *Cancer*. 1996 Sep 15;78(6):1314–9.
103. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Price KJ, Manzullo EF, Weiser MA, et al. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov;20(5):318–25.
104. Verhoef MJ, de Nijs E, Horeweg N, Fogteloo J, Heringhaus C, Jochems A, et al. Palliative care needs of advanced cancer patients in the emergency department at the end of life: an observational cohort study. *Supportive Care in Cancer*. 2020 Mar 13;28(3):1097–107.
105. van Brakel ISL, Stuiver MM, Euser SM, de Klerk GJ, van Stralen KJ. The use of in-hospital medical care for patients with metastasized colon, bronchus, or lung cancer. *Support Care Cancer*. 2021 Nov;29(11):6579–88.
106. Burt CW, McCaig LF, Simon AE. Emergency department visits by persons recently discharged from U.S. hospitals. *Natl Health Stat Report*. 2008 Jul 24;(6):1–9.
107. Hansagi H, Olsson M, Sjöberg S, Tomson Y, Göransson S. Frequent use of the hospital emergency department is indicative of high use of other health care services. *Ann Emerg Med*. 2001 Jun;37(6):561–7.

11. Publikációk

11.1 A tézis témájához kapcsolódó és az értekezés alapját képező publikációk

Koch M, Pozsgai É, Soós V, Nagy A, Girán J, Nyisztor N, Martyin T, Müller Z, Fehér M, Hajdú E, Varga C. Identifying risks for severity of neurological symptoms in Hungarian West Nile virus patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 13;21(1):65. doi: 10.1186/s12879-020-05760-7. PMID: 33441090; PMCID: PMC7805165.

Q2, IF: 3,669

Koch M, Varga C, Soós V, Prenek L, Porcsa L, Szakáll A, Bilics G, Hunka B, Bellyei S, Girán J, Kiss I, Pozsgai É. Main reasons and predictive factors of cancer-related emergency department visits in a Hungarian tertiary care center. *BMC Emerg Med.* 2022 Jun 23;22(1):114. doi: 10.1186/s12873-022-00670-0. PMID: 35739467; PMCID: PMC9219147.

Q1, IF: 2,485

A tézis témájához kapcsolódó egyéb (nem az értekezés alapjául szolgáló) publikációk:

Koch M, Török KT, Nagy F, Soós V, Pozsgai É, Lelovics Z, Nagy A, Varga C. A nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvaszív tünetegyüttes előfordulása sürgősségi osztályon [The occurrence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus at an emergency center]. *Orv Hetil.* 2019 Dec;160(51):2026-2035. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31575. PMID: 31838862.

Q4, IF: 0,707

Koch M*, Szabó É*, Varga C, Soós V, Prenek L, Porcsa L, Bellyei S, Girán K, Girán J, Kiss I, Pozsgai É. Retrospective study of cancer patients' predictive factors of care in a large, Hungarian tertiary care centre. *BMJ Open.* 2023 May 8;13(5):e070320. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070320. PMID: 37156589; PMCID: PMC10174014.

*Megosztott elsőszerzőség

Q1, IF: 3,007

A tézishez kapcsolódó összesített (első szerzős) impakt faktorszám: 9,868

11.2 A tézishez nem kapcsolódó egyéb publikációk

Varga C, Kálmán Z, Szakáll A, Drubits K, **Koch M**, Bánhegyi R, Oláh T, Pozsgai É, Fülöp N, Betlehem J. ECG alterations suggestive of hyperkalemia in normokalemic versus hyperkalemic patients. BMC Emerg Med. 2019 May 31;19(1):33. doi: 10.1186/s12873-019-0247-0. PMID: 31151388; PMCID: PMC6814982.

Q1, IF: 2,485

Az összes publikáció összesített impakt faktora: 12,353

11.3 A tézis témájához kapcsolódó előadások

A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők
(XX. Magyar Sürgősségi Orvostani Kongresszus, Siófok, 2021.11.06.)

12. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Pozsgai Éva Tanárnőnek tartozom köszönettel és hálával, aki értékes tanácsaival, tudásával, biztatásával segített és töretlenül támogatott, lehetővé téve a kutatás megvalósítását.

Szeretném megköszönni Dr. Varga Csaba Tanár Úrnak, hogy elindított utamon a tudomány világában, vezetőként és emberként is példát mutatott éveken át.

Hálával tartozom a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában dolgozó kollégáimnak, különösképp a kutatásban részt vevő munkatársaimnak (Dr. Bilics Gergelynek, Dr. Hunka Balázsnak, Dr. Porcsa Lilinek, Dr. Prenek Lillának és Dr. Szakáll Aliznak), az osztály és kórház vezetőségének, valamint a PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézetben dolgozó kutatóknak, Dr. Kiss István Professzor Úrnak és Dr. Girán János Adjunktus Úrnak, akik a tudományos munka tervezésében, elemzésében és a publikációk elkészítésében segítettek.

Köszönöm Soós Viktornak az értékes technikai segítséget.

Köszönet illeti mindazokat, akik munkámban támogattak.

Végül köszönöm Dr. Gebhardt Hellának és Családomnak, hogy folyamatosan támogattak, megértésük és türelmük nélkül nem jöhetett volna létre ez a munka.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Identifying risks for severity of neurological symptoms in Hungarian West Nile virus patients



Márton Koch¹, Éva Pozsgai^{2,3*}, Viktor Soós¹, Anna Nagy⁴, János Girán², Norbert Nyisztor⁵, Tibor Martyin⁵, Zsófia Müller⁶, Melánia Fehér⁶, Edit Hajdú⁷ and Csaba Varga^{1,8}

Abstract

Background: West Nile virus (WNV) infections have become increasingly prevalent in certain European countries, including Hungary. Although most human infections do not cause severe symptoms, in approximately 1% of cases WNV infections can lead to severe WNV neuroinvasive disease (WNND) and death. The goal of our study was to assess the neurological status changes of WNV –infected patients admitted to inpatient care and to identify potential risk factors as underlying reasons for severe neurological outcome.

Methods: We conducted a retrospective chart review of 66 WNV-infected patients from four Hungarian medical centers. Patients' neurological status at hospital admission and at two follow-up intervals (1st follow-up, within 60–90 days and 2nd follow-up, within 150–180 days, after hospital discharge) were assessed. All of the 66 patients in the initial sample had some type of neurological symptoms and 56 patients were diagnosed with WNND. The modified Rankin Scale (mRS) and the West Nile Virus Neurological Index (WNV-N Index), a scoring system designed for the purpose of this study, were used for neurological status assessment. Patients were dichotomized into two categories, “moderately severe” and “severe” based on their neurological status. Descriptive analysis for sample description, stratified analysis for calculation of odds ratio (OR) and logistic regression for continuous input variables, were performed.

Results: The average number of days between the onset of neurological symptoms and hospital admission (the neurological symptom interval) was 6.01 days. Complications during the hospital stay arose in almost a fifth of the patients (18.2%) and 5 patients died. Each day's increase in the neurological symptom interval significantly increased the risk for developing a severe neurological status following hospital admission (0.799-fold and 0.688-fold, based on the WNV-N Index and mRS, respectively). Patients' age, comorbidity, presence of complications and symptoms of malaise, and gait uncertainty were shown to be independent risk factors for severe neurological status.

(Continued on next page)

* Correspondence: pozsgay83@gmail.com

²Department of Public Health, Medical School, University of Pécs, Szigeti Street, 12, Pécs 7624, Hungary

³Institute of Primary Health Care, Medical School, University of Pécs, Rákóczi Street 2, Pécs 7623, Hungary

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Conclusions: Timely hospital admission of patients with neurological symptoms as well as risk assessment by clinicians - possibly with an optimal assessment tool for estimating neurological status- could improve the neurological outcome of WNV-infected patients.

Keywords: West Nile virus infection, West Nile neuroinvasive disease, Neurological outcome, Modified Rankin scale, Emergency department

Background

West Nile virus (WNV) has become an endemic source of disease in a number of countries worldwide [1]. Although most human infections are asymptomatic or can be characterized as a mild disease, in rare cases WNV infections can lead to severe neuroinvasive disease and death [2]. Increasing trends in WNV infections have been reported in certain European countries, including Hungary, between 2014 and 2018 [3]. Compared to the average number of cases in preceding years, there was a 10-fold increase in 2018, with the Central and Eastern counties of Hungary being mostly affected [4, 5].

The WNV is a flavivirus and it is transmitted to humans by mosquito-bites, thus, causing a zoonotic disease [6]. Approximately 80% of patients infected by WNV remain asymptomatic and about 20% develop West Nile Fever, a mild, flu-like disease [2]. 1% of all infections results in West Nile neuroinvasive disease (WNND), which may manifest itself as meningitis, encephalitis, meningoencephalitis or acute flaccid paresis (AFP) [7]. WNND is a serious disease, with a mortality rate between 10 and 30%, and often leads to different forms of disability or deficit, even after recovery from the acute illness [2].

Studies investigating long-term prognosis after WNND, have shown that full neurological recovery could be as low as 37% after 12 months, and most patients (86%) who had suffered from encephalitis still had abnormal neurological exam findings up to 1–3 years later [8, 9].

Assessing risks for disease outcome is important for clinicians, particularly in WNND, where lack of timely or adequate supportive therapy may lead to lingering neurological symptoms and even long-term disabilities. Age, male gender and ongoing chronic illnesses, such as hypertension as risk factors, have been shown to be associated with developing WNND, while age, congestive heart failure, chronic hepatitis and neoplasm have been found to be risk factors for death [10, 11]. Investigations taking into account various parameters related to the patients and aimed at identifying potentially novel risk factors greatly enhance knowledge related to optimal medical care for WNND patients.

The goal of our study was to analyze the neurological status of West Nile Virus –infected patients upon

hospital admission and to assess changes in their status after a short-term follow-up period, using one established and one novel neurological assessment tool. By collecting data regarding patients' demographic, symptomatic, diagnostic and treatment-related characteristics, it was also our objective to identify potential risk factors as underlying reasons for severe neurological outcome.

Methods

Study design

The authors obtained ethical approval to conduct the investigation. A retrospective chart review was carried out on patients with a laboratory-confirmed diagnosis of West Nile virus disease admitted to four Hungarian medical centers (Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, Békés County Central Hospital, the Albert Szent-Györgyi Healthcare Centre of the University of Szeged and the Fejér County St George Teaching Hospital) found in counties afflicted moderately or highly with West Nile fever or WNND (based on data from 2018) [12]. Patients aged > 18 years old, admitted to any of the four previously indicated Hungarian regional medical centers within a 5-year study period (31.12.2014–01.01.2020.) with laboratory-confirmed West Nile virus infection were included in the study. A total of 66 patients were identified in our study.

WNV laboratory testing

WNV infections are defined as laboratory confirmed or probable cases according to the European Union's case definition criteria 2012/506/EU [13]. For laboratory case confirmation at least one of the following four criteria must be met: 1. Isolation of the virus from blood or cerebrospinal fluid (CSF); 2. detection of WNV nucleic acid in blood or CSF; 3. detection of WNV specific IgM antibodies in CSF; 4. detection of anti-WNV IgM antibodies in high titre and detection of anti-WNV IgG antibodies, and confirmation by neutralization. The presence of WNV specific antibodies in a serum sample allows probable case classification.

The laboratory diagnosis of acute human WNV cases included both serological and molecular biological methods, performed only at the National Reference Laboratory for Viral Zoonoses (National Public Health Center; Budapest, Hungary).

For detection of virus-specific antibody response, including IgG, IgM and IgA determination, *in house* indirect-immunofluorescent assay and capture IgM ELISA test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Focus Diagnostics, DiaSorin Molecular LLC, Cypress, CA, USA) were used. Testing for other endemic flaviviruses, such as *Tick-borne encephalitis virus* (TBEV) and *Usutu virus* (USUV) were also an integral part of the differential diagnostic algorithm, as serological-cross reactivity is the major challenge of laboratory assays based on flavivirus-antibody determination [14–17].

For confirmation WNV microneutralization-assay was carried out, according to a protocol described elsewhere with minor modifications [18].

Serum and CSF specimens were collected for serological diagnostic tests, while in cases where anticoagulant-treated whole blood and/or urine samples were available, viral nucleic acid amplification tests were also performed. A real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) targeting a conservative, untranslated region of the viral genome allows the rapid detection of lineage 1 and lineage 2 WNV RNA. For verification a nested RT-PCR method, comprising other sets of oligonucleotides was used, followed by amplicon-based bidirectional Sanger sequencing. Sequences were regularly submitted to the NCBI (National Center for Biotechnology Information) GenBank database [19].

Data collection and analysis

Data from the medical records was collected from the databases of the four medical centers by the study investigators.

Collected data included (1.) demographic characteristics: age, gender (2.) medical history: ongoing illnesses and relevant medications (3.) clinical features: presenting general and neurological symptoms, onset of neurological symptoms (4.) diagnostic and therapeutic interventions (5.) complications and length of hospital stay (5.) neurological follow-up data.

Information regarding ongoing illnesses (chronic kidney disease, liver disease, hypertension, chronic alcoholism, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, heart disease, cancer, autoimmune and neurological diseases) as well as relevant (immunosuppressive) medication were gathered.

We determined the number of days between the onset of neurological symptoms and hospital admission.

Presenting symptoms included all general and neurological symptoms which patients had at hospital admission and/or at the first detailed physical (including neurological) examination within 24 h of admission.

Data regarding neurological symptoms and status were assessed in detail at both presentation and follow-up,

based on the principles of the Neuropathy Impairment Score (NIS) [20] (which was published as the revision of the Neuropathy Disability Score (NDS) [21]), but with broader categories for the purpose of our study: muscle strength, reflexes and sensory alterations were evaluated.

Meningitis was diagnosed if cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis or acute infection (confirmed by PCR, culture or serology) alone or combined with clinical evidence of meningeal inflammation or acute infection, fever, hypothermia, or neuroimaging findings consistent with acute meningeal inflammation were present. Encephalitis was defined as altered level of consciousness and at least two of the following: additional evidence of central nervous system inflammation plus neuroimaging findings consistent with acute inflammation or acute demyelination, presence of focal neurologic deficit, electroencephalography findings consistent with encephalitis, generalized or partial seizures [7, 22]. When criteria for both meningitis and encephalitis were met, the cases were classified as meningoencephalitis. The definition of acute flaccid paresis included acute onset of limb weakness and at least two other findings: asymmetric to weakness, areflexia/hyporeflexia of affected limb(s), absence of pain, paresthesia, or numbness in affected limb(s), CSF pleocytosis and elevated protein levels, electrodiagnostic studies consistent showing anterior horn cell process or spinal cord magnetic resonance imaging documenting abnormal increased signal in the anterior gray matter [7, 22].

In order to facilitate the evaluation of patients' neurological status upon admission and at follow-up, two assessment scales were used. One assessment scale, the modified Rankin scale (mRS) [23, 24] has been widely-used for assessing patients' functional status after stroke and meningitis in previous studies. The scoring system of the mRS is shown in Table 1. The other assessment scale, called the West Nile Virus Neurological Index (WNV-N Index) was developed by our research team specifically for the purpose of this study. Points were assigned for each neurological symptom often present in a WNV infection affecting the Central Nervous System. Based on the number and degree of their neurological symptoms, each patient received a WNV-N Index value (at both admission and at follow-up, where possible). Patients were given "0" points for not having a certain neurological symptom, or if the examined neurological parameter was normal. The maximal total number of points, that could be given, was 25.5 points. The scoring system for the mRS has been described previously [23]. The scoring system for the WNV-N Index is shown in Table 2.

Patients were dichotomized into two categories, according to their mRS and WNV-N Index scores.

Based on their mRS values, patients were considered to have (1.) **moderately severe neurological status** with a score below 3 and (2.) **severe neurological status** with a score of 3 or above.

Table 1 Modified Rankin Scale (mRS) [25]

Score	Description
0	No symptoms
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk and attend to bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Table 2 Scoring system for the WNV-N Index

Neurological symptom		assigned points
Localisation of muscle weakness	normal	0
	lower body	0.5
	upper body	0.25
	lower body +upper body	1
Degree of muscle weakness ^a	normal	0
	25% weak	1
	50% weak	2
	75% weak	3
	can just move against gravity	3.25
	can just move with gravity eliminated	3.5
	muscle contraction can be felt or seen but no visible movement	3.75
Reflex involvement (decreased/absent)	paralysis	4
	yes	1
Sensory involvement (decreased/absent)	no	0
	yes	1
Dizziness	no	0
	yes	1
Gait uncertainty	no	0
	yes	0.5
Tremor	no	0
	yes	0.5
Photophobia	no	0
	yes	0.5
Speech impairment	no	0
	yes	0.5
Slow speech	no	0
	yes	0.5
Confusion, altered mind state	no	0
	yes	0.5
Diplopia	no	0
	yes	0.5
Headache	no	0
	yes	0.5

^a Based on the principles of the Neuropathy Impairment Score [20]

Based on their WNV-N Index, patients were considered to have (1.) **moderately severe neurological status** with a score below 2.25 and (2.) **severe neurological status** with a score of 2.25 or above.

Data regarding patients’ neurological status at follow-up examinations were gathered within two intervals, 60–90 days, which we called the “1st follow-up” and within 150–180 days which we called the “2nd follow-up”, of discharge from the hospital. Due to the low number of patients at 2nd follow-up, comparisons and risk calculations were made for data from the 1st follow-up only.

Statistical analysis

Statistical analysis was undertaken using IBM SPSS Statistics for Windows version 25. Descriptive analysis (Frequency and Crosstab) was carried out to describe the study sample. Comparison of the presenting neurological status with the follow-up status, characterized by the mRS and WNV-N Index, were performed using the Wilcoxon Signed Ranks Test. The risks for illness severity, regarding the dichotomized input variables were analyzed. To calculate the crude odds ratio (OR) for each risk as well as to determine the confounders and effect modifiers, stratified analysis was performed. For continuous input variables, logistic regression was used to calculate the crude OR. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The demographic and general clinical characteristics of WNV patients

A total of 66 patients with confirmed WNV infection were identified from four medical centers in Hungary within the five-year study period. Figure 1 shows the distribution of patients and process of investigation at hospital admission and follow-up.

The majority of the patients (63.3%) were male, and the average age of the patients was 56.74 years. Two-thirds of the patients (66.66%) was below 65 years, with almost a third of all patients being under the age of 45. Thirty-seven patients had none or only 1 ongoing illness, while 29 patients had at least two or more comorbidities at the time of admission to the hospital. Immunosuppressive medication (immunosuppressive, antitumor or steroid therapy) was taken regularly by 6 of the patients (9.1%). Following the highly prevalent “fever” (92.42%), most common general symptoms upon admission were “weakness/malaise” and “nausea/vomiting” (both 39.4%), while abdominal pain and upper respiratory tract symptoms like coughing, were the least frequent symptoms (both 7.6%). The average number of days between the onset of neurological symptoms and hospital admission was 6.01 days (Table 3).

Diagnostics, therapeutical interventions, and clinical outcomes of WNV patients

Cerebrospinal fluid analysis was performed in most (72.7%) of the cases. IgA, IgG and IgM were positive in

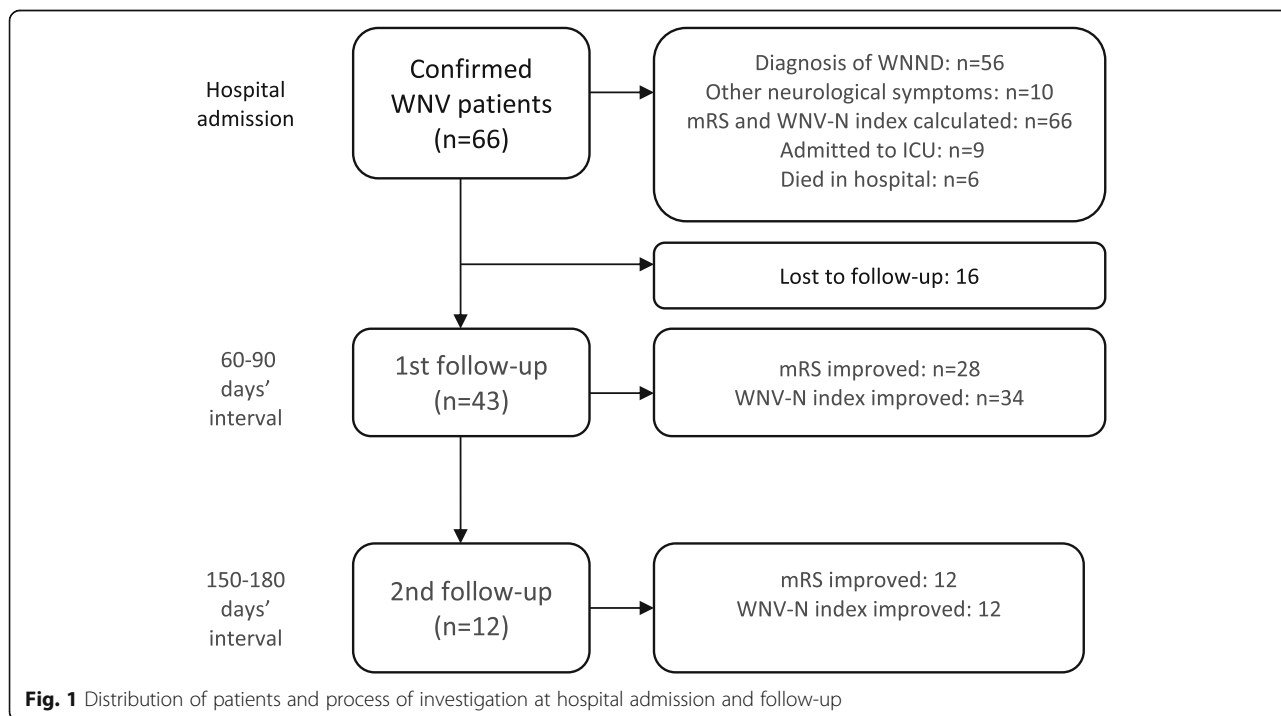


Fig. 1 Distribution of patients and process of investigation at hospital admission and follow-up

Table 3 Demographic and general clinical characteristics of WNV patients ($n = 66$)

Gender and age distribution n (%)	
Male	42 (63.3)
Female	24 (36.4)
Total	66
Age (average)	56.74 years
Age (median)	60.0 years
patients below 65 years old	43 (64.15)
- patients < 45 years old	19 (28.79)
- patients 45-65 years old	24 (36.4)
patients over 65 years old	23 (34.8)
Time between onset of neurological symptoms and hospital admission (days)	
average	6.01
median	4.00
Number of Comorbidities n (%)	
None or 1 illness	37 (56.1)
2 or more illnesses	29 (43.9)
Relevant medication n (%)	
None	59 (89.3)
Immunosuppressive therapy	4(6.1)
Active antitumor therapy	1 (1.5)
Steroid therapy	1 (1.5)
Data not available (NA)	1 (1.5)
General symptoms at presentation n (%)	
Fever	61 (92.42)
Weakness and malaise	26 (39.4)
Nausea, vomiting	26 (39.4)
Skin rash	20 (30.3)
Diarrhea	7 (10.6)
Muscle/joint pain	7 (10.6)
Abdominal pain	5 (7.6)
Coughing, upper respiratory tract symptom	5 (7.6)

both the serum and CSF in the vast majority of the patients (93.9%). PCR (Polymerase chain reaction) analysis showed positive results in a quarter of the patients (25.8%). All of the patients who tested positively for PCR had lineage 2 WNV infection. (Table 4A) Regarding treatment, almost half of the patients (48.5%) received both antiviral treatment (acyclovir for suspected herpes simplex virus infection) and antibiotic therapy. The majority (65.1%) received some form of pain medication (59.1% minor, 4.5% major, 1.5% both minor and major analgesics) and 9 patients (13.6%) required intensive therapy. The combination of mannitol and steroid and mannitol alone were the most frequently administered forms of additional medication, given in 13 (19.7%) and

9 cases (13.64%), respectively. (Table 4B) Complications during the hospital stay arose in almost fifth of the patients (18.2%) and 5 patients died. Complications included respiratory failure, hearing loss, seizures, pneumonia and polyneuropathy. The average length of the hospital stay was 10.61 days, and the median length was 9 days. (Table 4C).

Neurological symptoms and status upon hospital admission, and at 1st and 2nd follow-up

All of the 66 patients' neurological examinations and assessments were carried out within 24 h after hospital admission. Forty-three patients were followed up within 60–90 days, and 12 patients within 150–180 days after hospital discharge, which were called the 1st and 2nd follow-up appointments, respectively. (Table 3; Fig. 1).

Sixty patients had a Glasgow Coma Scale (GCS) value between 13 and 15, while one patient's GCS value was below 8. Meningitis was confirmed in 8, encephalitis in 1, meningoencephalitis in 38 and acute flaccid paresis in 9 patients following hospital admission. Fifty-six patients were diagnosed with WNNND, but all of the 66 patients had some type of neurological symptom: 19 patients (28.8%) suffered from muscle weakness, from which 10 had muscle weakness in both their upper and lower parts of their bodies, however, the degree of weakness in most of these cases was mild (NIS grade 1). Reflex and sensory involvement were present in 5 and 3 cases, respectively. The most common other neurological symptoms were headache, vertigo and confusion following hospital admission, 69.7, 45.5 and 27.3%, respectively. (Table 4).

None of the patients had meningitis, encephalitis, meningoencephalitis at their 1st and/or 2nd follow-up. Four patients (9.3%) had acute flaccid paresis at 1st follow-up but none were recorded to have it, subsequently. Seven patients (16.3%) suffered from muscle weakness and their degree of muscle weakness was moderate or severe (NIS grades 2–3.25). The number of patients with reflex and sensory involvement stayed almost unchanged compared to hospital admission (5 and 2 cases, respectively). Other neurological symptoms were comparatively rare. At 2nd follow-up, only one patient was found to have muscle weakness as well as reflex and sensory involvements. Other neurological symptoms were not found.

Based on their mRS categories, 27.3% of the patients' neurological status was considered severe following hospital admission. At 1st follow-up only 14.0% were severe, and at 2nd follow-up all the patients were in the moderately severe category.

According to our WNV-N Index, 33.3% of the patients had a severe neurological status following hospital

Table 4 Diagnostics (A), therapeutical interventions (B) and clinical outcomes (C) of WNV-infected patients

(A) Diagnostics: WNV Laboratory testing, n (%)		
Cerebrospinal fluid	yes	48 (72.7)
	no	8 (12.1)
	data unavailable	10 (15.2)
Serology	serum and CSF positive (IgG, A, M)	62 (93.9)
	serum positive (IgG, M)	3 (4.5)
	serum positive (IgG: inconclusive, IgA: borderline, IgM: positive)	1 (1.5)
PCR	positive	17 (5.8)
	negative	37 (55.9)
	data unavailable	10 (15.2)
Lineage	inconclusive	2 (3.0)
	lineage 2	17 (25.8)
	unknown (due to PCR-negative or inconclusive results)	39 (59.0)
	not applicable	10 (15.2)
Other (relevant) Diagnostic procedures, n (%)		
Imaging	Confirmed alteration with CT	10 (15.2)
	Confirmed alteration with MRI	7 (10.6)
	Confirmed alteration with both CT and MRI	19 (28.8)
	none	24 (36.4)
	data unavailable	6 (9.1)
(B) Therapy, n (%)		
Antibiotic/Antiviral treatment	Antibiotic treatment	12 (18.2)
	Antiviral treatment	1 (1.5)
	Antibiotic+ Antiviral treatment	32 (48.5)
	none	21 (31.8)
Pain medication	Minor analgesics	39 (59.1)
	Major analgesics	3 (4.5)
	Both minor and major analgesics	1 (1.5)
	none	21 (31.8)
	data unavailable	2 (3.0)
Other relevant medication	Steroid only	3 (4.55)
	Mannitol only	9 (13.64)
	Steroid + Mannitol	13 (19.70)
	Antiepileptics only	3 (4.55)
	Steroid + Mannitol + Sedative	5 (7.58)
	Steroid + Mannitol + medication for Dizziness	1 (1.52)
	Steroid + Mannitol + Sedative + Antiepileptics	1 (1.52)
	none	28 (42.42)
Intensive Care		9 (13.6)
(C) Clinical outcome, n (%)		
Complications (respiratory failure, hearing loss, seizures, pneumonia polyneuropathy)		7 (10.6)
Death		5 (7.6)
Length of hospital stay (days)	average	10.6
	median	9.0

admission, which decreased to 14 and 8.3%, by the 1st and 2nd follow-up intervals, respectively. (Table 5).

Changes in mRS and WNV-N index scores from presentation to 1st follow-up

We compared the status changes of patients until the 1st follow-up using the Wilcoxon test. Twenty patients' mRS score improved, 13 patients' score remained unchanged and only two patients' mRS score worsened until the 1st follow-up. A similar tendency could be observed when comparing the WNV-N Index scores: 34 patients showed improvement, 7 remained unchanged and 2 patients status deteriorated. (Table 6).

Risk factors for having a severe neurological status following hospital admission and at 1st follow-up

We investigated whether risk factors for worse (severe) neurological status upon hospital admission and at 1st follow-up could be identified. Therefore, the associations between demographic characteristics, the time interval between onset of neurological symptoms and hospital admission, clinical features, general symptoms and severe neurological status upon admission, based on the mRS and WNV-N Index, were analyzed. Also, relationships between diagnostic and therapeutic interventions, occurrence of complications and severe neurological status at 1st follow-up, were examined.

Four factors, patients' age, comorbidity, presence of complications and certain symptoms (malaise, and gait uncertainty) were shown to be independent risk factors for severe neurological status.

Patients over 65 years were shown to have ORs of 9.88 and 4.91 based on their mRS and WNV-N index scores, respectively, while patients with 2 or more comorbidities had approximately 5-time- higher odds (5.2 and 4.59) for developing severe neurological status after hospital admission. „Weakness/malaise“, as a general symptom, was also a risk factor for severe neurological status following admission according to the mRS score (OR: 3.45) and „gait uncertainty“ also constituted a risk (OR: 3.75) for worse neurological status, based on the WNV-N Index. Occurrence of complications significantly increased the odds of having a severe neurological status at 1st follow-up. The OR value was as high as 6.5, based on the WNV-N Index, while every patient who developed complications had a severe neurological status according to the mRS assessment. (Table 7).

The relationship between the neurological symptom interval, the time (in days) between the onset of neurological symptoms and hospital admission, as a continuous variable and the severity of the neurological status following hospital admission, were analyzed. Our results showed, that time was a protective factor: the shorter the neurological symptom interval, the greater the

chances for patients to avoid severe neurological symptoms.

Each day's increase in the neurological symptom interval significantly increased the risk for having a severe neurological status following hospital admission (0.799-fold and 0.688-fold, according to the WNV-N Index and mRS, respectively) (Table 8). Other associations between demographic, clinical, diagnostic and therapeutic characteristics and neurological status severity were analyzed, but results were non-significant (data not shown).

Discussion

Our study provided detailed data on the demographic and clinical characteristics of WNV infected patients from four regional medical centers in Hungary. The age and gender distribution as well as the presence of comorbidities was comparable with previous studies [26]. Symptoms of WNV infection often include fever, headache, malaise, muscle pain, chills, vomiting, eye pain, rash, and fatigue [6]. In our study population, fever, weakness/malaise and nausea/vomiting were the most common general symptoms.

Serological testing was carried out in all cases and was positive for either IgM or IgM and IgG in all of the patients' serum or CSF samples. However, PCR testing was performed in only 84% of the cases and gave positive results in only 25.8% of all cases. The low proportion of PCR positivity can be explained by the short-term viremia and low viral load in humans. The length of elapsed time between symptom onset and date of sampling, and the storage and shipment conditions might also have an impact on the viral RNA stability in clinical specimens [27]. Lineage 1 and lineage 2 WNV, have been known as causative agents of human disease [28] and lineage 2 WNV was initially identified in Hungary outside of sub-Saharan Africa [29]. Lineage 2 WNV infections were identified in all of our PCR-positive cases, suggesting lineage 2 WNV circulation in Hungary, in accordance with sequence data [27]. Although, direct sequence data are not available from our PCR-negative cases, exposure to WNV lineage 2 infection was the most probable in their cases as well.

Treatment for WNND mostly includes supportive therapy, including administration of pain medication and the treatment of secondary infections, while treatment of seizures or respiratory insufficiency may even require intensive care [6, 8]. In our study population, administration of mannitol and steroid was the most common (19.7%) relevant medication, while analgesics and antibiotic or combination of antiviral (empiric acyclovir) and antibiotic therapy were given in the majority of the cases.

Meningitis, as WNND, can be typified by onset of fever, headache, meningeal signs and photophobia,

Table 5 Neurological symptoms, status and assessment scales at presentation, 1st and 2nd follow-up

Neurological status, n (%)		At hospital admission (n = 66)	1st Follow-up (60–90 days after discharge) (n = 43)	2nd Follow-up (150–180 days after discharge) (n = 12)
GCS	13–15	62 (93.9)	–	–
	9–12	3 (4.5)	–	–
	8 or less	1 (1.5)	–	–
Meningitis	yes	8 (12.1)	0 (0)	0 (0)
	no	57 (86.4)	43 (100)	12 (100)
	data unavailable	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
Encephalitis	yes	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
	no	64 (97.1)	43 (100)	12 (100)
	data unavailable	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
Meningoencephalitis	yes	38 (40.9)	0 (0)	0 (0)
	no	27 (57.6)	43 (100)	12 (100)
	data unavailable	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
Acute flaccid paresis	yes	9 (13.6)	4 (9.3)	0 (0)
	no	57 (86.4)	39 (90.7)	12 (100)
Localisation of muscle weakness	none	46 (69.7)	36 (83.7)	11 (91.7)
	lower body	6 (9.1)	3 (7.0)	1 (8.3)
	upper body	3 (4.5)	1 (2.3)	0 (0)
	lower body + upper body	10 (15.2)	3 (7.0)	0 (0)
	unconscious	1 (1.5)	–	–
Degree of muscle weakness	0 (normal)	46 (69.7)	36 (83.7)	11 (91.7)
	1	11 (16.7)	2 (4.7)	0 (0)
	2	3 (4.5)	2 (4.7)	1 (8.3)
	3,25	4 (6.1)	2 (4.7)	0 (0)
	4	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0)
	unconscious	1 (1.5)	–	–
Reflex involvement (decreased or absent)	no	59 (89.4)	38 (88.4)	11 (91.7)
	yes	5 (7.6)	5 (11.6)	1 (8.3)
	unconscious	1 (1.5)	–	–
	data unavailable	1 (1.5)	–	–
Sensory involvement (decreased or absent)	no	61 (92.4)	41 (95.3)	11 (91.7)
	yes	3 (4.5)	2 (4.7)	1 (8.3)
	unconscious	1 (1.5)	–	–
	data unavailable	1 (1.5)	–	–
Other Neurological symptoms		At hospital admission (n = 66)	1st Follow-up (n = 43)	2nd Follow-up (n = 12)
Headache		46 (69.7)	5 (11.6)	–
Dizziness		30 (45.5)	7 (16.2)	–
Confusion, altered mind status		18 (27.3)	–	–
Tremor		7 (10.6)	–	–
Diplopia		4 (6.1)	–	–
Gait uncertainty		3 (4.5)	2 (4.65)	–

Table 5 Neurological symptoms, status and assessment scales at presentation, 1st and 2nd follow-up (Continued)

Neurological status, n (%)				
Speech disturbance		4 (6.0)	–	–
Photophobia		3 (4.5)	–	–
Assessment tools, n (%)		At hospital admission	1st follow-up	2nd follow-up
WNV-N Index	moderately severe	44 (66.7)	37 (86.0)	11 (91.7)
	severe	22 (33.3)	6 (14.0)	1 (8.3)
Modified Rankin Scale	moderately severe	48 (72.7)	37 (86.0)	12 (100)
	severe	18 (27.3)	6 (14.0)	0 (0)

while, encephalitis can manifest itself as a mild confusional state or as severe encephalopathy and coma [6]. Paralysis in WWND is usually caused by damage to the anterior horn cells of the spinal cord [6]. Although enrollment criteria in our study included all patients with confirmed WNV infection, the vast majority of our patients developed some form of WNND, that is, meningitis, encephalitis, meningoencephalitis or acute flaccid but all of the patients had some type of neurological symptom. The high proportion of WNND patients was unsurprising, since the symptoms of WNV infections are often mild and atypical, therefore patients often only present at a hospital with more severe symptoms, which are typical for neuroinvasive disease [2]. Almost a third of the patients suffered from muscle weakness after hospital admission, which in most cases was mild to moderate but reflex and sensory involvement was comparatively uncommon. Other frequent neurological symptoms were headache, vertigo and confusion following hospital admission which are in line with previous studies [2].

A few studies have focused on analyzing the neurological outcomes of WNV-infected patients [8, 9]. According to one investigation, long-term neurological abnormalities were most frequently found in WNND patients with primary WNV encephalitis, while another study reported that younger age was the only significant predictor for neurological recovery [8, 9]. Investigations

based on previous post-stroke studies have shown that motor function improved rapidly in the first 6–8 weeks following neural injury and reached a plateau around 3 months [30]. Therefore, we believed it reasonable to follow-up our patients - whose motor function had been impaired in the majority of the cases - within a 2–6 month interval. The occurrence of muscle weakness has been reported to be typical of WNV-associated acute flaccid paresis and is thought to be due to a poliomyelitis-like process, a pure motor impairment [31–33]. As expected, the proportion of neurological symptoms in our study population and patients' status severity decreased by the 1st and 2nd follow-up intervals.

In a number of studies, advanced age, immunosuppression, hypertension, diabetes mellitus, cerebrovascular disease and other comorbidities have been shown to be associated with neuroinvasive infection and long-term sequelae [2, 10, 34, 35]. Accordingly, we found, that age above 65 years and having 2 or more comorbidities significantly increased the odds of severe neurological status after hospital admission. Among the presenting symptoms, “weakness/malaise” and “uncertain gait” were associated with higher ORs for severe neurological status. Although the reason for this finding is unclear, we hypothesize that “uncertain gait” as a symptom may imply consequent muscle weakness or vertigo and “weakness/malaise” may be a forerunner of

Table 6 Changes in WNV-N index score and mRS score from presentation to 1st follow-up

Relation	Ranks	N
WNV-N index score at presentation and at 1st follow-up ($Z = -4.50$; $p \leq 0.000$)	Negative ranks	34
	Positive ranks	2
	Ties	7
	Total	43
mRS score at presentation and at 1st follow-up ($Z = -4.23$; $p \leq 0.000$)	Negative ranks	28
	Positive ranks	2
	Ties	13
	Total	43

Table 7 Risk factors for severe neurological status following hospital admission and/or at 1st follow-up, based on patients' mRS scores (A) and WNV-N index scores (B)

Risk factors	OR	95% C.I.
(A) mRS (moderately severe/ severe neurological status)		
Age (< 65 years / 65+ years) (N = 66)	9.88	2.846–34.299
Comorbidities (2 or more) (no / yes) (N = 66)	5.20	1.577–17.149
Weakness/malaise (no / yes) (N = 66)	3.45	1.120–10.670
Complications (no / yes) (N = 43)	– ^a	
(B) WNV-N Index (moderately severe/ severe neurological status)		
Complications (no / yes) (N = 43)	6.50	1.130–37.200
Age (< 65 years / 65+ years) (N = 66)	4.91	1.628–14.817
Comorbidities (2 or more) (no / yes) (N = 66)	4.59	1.530–13.778
Gait uncertainty (no / yes) (N = 66)	3.75	1.126–11.123

^a All patients with complications belonged to the „severe neurological status“ category

neuroinvasive disease. A recent study showed that admission to the intensive care unit (ICU) predicted longer hospital stay, in-hospital death and survival with inability to walk independently in WNNND patients [7]. Furthermore, 81% of these patients admitted to the ICU developed some kind of complication [7]. Accordingly, in our study, the occurrence of complications significantly increased the odds of patients having a severe neurological status at 1st follow-up, underlining the importance of supportive care in WNNND in order to avoid complications.

Only a few studies have reported the number of days between the onset of neurological symptoms and hospital admission [36], however, to our knowledge, none have investigated their association with neurological symptom severity. Our most prominent finding, therefore, was that the time between the onset of symptoms and hospital admission influenced the severity of the neurological status in WNV-infected patients and shorter time intervals served as a protective factor. The longer the interval, the greater patients' chances were for having severe neurological status after hospital admission.

Our findings regarding the above-described risk factors have several implications. Since elapsed time between neurological symptom onset and hospital admission affects symptom severity, it would be vital that patients with neurological symptoms present at their health care provider in time. Clinicians in emergency departments are often the first to meet patients with a suspicion of WNV-infection. Thus, they need to be prepared to make timely care-related decisions when their patients present with various neurological symptoms, which often cause differential diagnostic difficulties due to the varied manifestations of WNV infection [5]. As reported previously, WNV infection can be an occupational hazard, affecting the younger, active population [37, 38], and a recent investigation found that younger patients were more at risk of developing critical WNNND since age below 60 years predicted ICU admission [7]. In our study, two-thirds of the patients were below 65 years, indicating that the young, active population, particularly with comorbidities, was also a high-risk population. Thus, epidemiologic preventive measures, such as the prevention of mosquito bites and public education about the symptoms of WNV infections, among the general population appears important [7, 39].

Assessment of risks and the use of evaluation scales help clinicians make timely decisions regarding diagnostic and therapeutic interventions, especially in emergency settings where optimal allocation of resources is vital. The modified Rankin scale has been used for the assessment of functional assessment after stroke and meningitis [40] and also in WNNND patients in a previous study [7], therefore we considered it convenient for assessing neurological status severity in our sample of patients. In comparison to the mRS, our scoring system, the WNV-N Index, took into account neurological symptoms typical for WNV neuroinvasive disease. Throughout the investigation, the two scores moved parallel with each other. Based on our observations, the use of assessment tools should be considered for patients presenting with neurological symptoms indicating neuroinvasive disease. However, further investigations are

Table 8 The relationship between the time between the onset of neurological symptoms and hospital admission and the severity of the neurological status following hospital admission based on patients' mRS scores (A) and WNV-N Index scores (B)

Based on mRS	B	S.E.	p-value	Exp (B)	95% C.I.
(A)					
Time between the onset of neurological symptoms and hospital admission (days)	–0.374	0.133	0.005	0.688	0.530–0.894
(B)					
Time between the onset of neurological symptoms and hospital admission (days)	–0.224	0.089	0.011	0.799	0.672–0.951

R² = 0.310.
R² = 0.211.

warranted for the development of the optimal WNV neurological assessment tool.

Limitations

There are limitations to our study. Our investigation was conducted on a small group of patients. It was done retrospectively, and the neurological assessment was not sufficiently detailed regarding neuropsychological deficits. Also, the use of the mRS and WNV-N index in WNV-infected patients has not been validated.

Conclusions

Our study was conducted on a sample of WNV-infected Hungarian patients with neurological symptoms, in a country among a few in Europe, where the incidence and prevalence of WNV infections has significantly increased over the past years.

Age, comorbidities, and complications during hospital stay significantly and independently increased the risks for severe neurological status in patients, during their hospital stay or short-term follow-up. We also identified a novel risk factor, longer time between onset of neurological symptoms and hospital admission, for the occurrence of severe neurological symptoms in patients.

Our findings imply that awareness regarding WNV infections and related neurological symptoms should be raised among the general population in WNV-affected areas. Clinicians need to be aware of their patients' risk factors when the suspicion of a WNV-infection arises. Furthermore, the development of an optimal tool for assessing neurological status in WNV infection could be an important step for improving outcome for WNV patients.

Abbreviations

WNV: West Nile virus; WNVN: West Nile neuroinvasive disease; AFP: Acute flaccid paresis; WNV-N Index: West Nile virus neurological index; IgA, IgG, IgM: Immunoglobulin A, G, M; RNA: Ribonucleic acid; RT-PCR: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction; USUV: Usutu virus; NIS: Neuropathy impairment score; mRS: Modified rankin scale; OR: Odds ratio; CSF: Cerebrospinal fluid; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; GCS: Glasgow coma scale; PCR: Polymerase chain reaction; ICU: Intensive care unit

Acknowledgements

none.

Authors' contributions

Concept and design MK, EP, CV; Collection of data: NN, TM, ZM, MF, EH; Data analysis and interpretation: MK, EP, VS, JG, CV, AN; Manuscript drafting: MK, EP, VS, AN, JG, CV; Final approval of manuscript: All authors have read and approved the manuscript.

Funding

none.

Availability of data and materials

The data involved in the current study are available upon request. Anyone who is interested in the information should contact the corresponding author.

Ethics approval and consent to participate

The study was carried out according to the Good Clinical Practice guidelines of the Helsinki declaration. The study was approved by the Regional Ethical Committee of Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital (Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, Kaposvár; Ethical Approval Number: IG/00759-000/2019).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

Author details

¹Department of Emergency Medicine, Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, Tallián Gyula Street, 20-32, Kaposvár 7400, Hungary. ²Department of Public Health, Medical School, University of Pécs, Szigeti Street, 12, Pécs 7624, Hungary. ³Institute of Primary Health Care, Medical School, University of Pécs, Rákóczi Street 2, Pécs 7623, Hungary. ⁴National Reference Laboratory for Viral Zoonoses; National Public Health Center, 1097 Albert Flórián Road 2-6, Budapest, Hungary. ⁵Department of Infectious Diseases (Hepatology and Immunology), Békés County Central Hospital, Semmelweis Street 1, Gyula 5700, Hungary. ⁶Department of Infectious Diseases, Fejér County St George Teaching Hospital, Seregélyesi Street 3, Székesfehérvár 8000, Hungary. ⁷Department of Infectology, University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Health Center, Kálvária Avenue 57, Szeged 6725, Hungary. ⁸Institute of Emergency Care and Pedagogy of Health, Faculty of Health Sciences, University of Pécs, Vörösmarty Mihály Street 4, Pécs 7621, Hungary.

Received: 24 September 2020 Accepted: 30 December 2020

Published online: 13 January 2021

References

- Athar P, Hasbun R, Nolan MS, Salazar L, Woods SP, Sheikh K, et al. Long-term neuromuscular outcomes of West Nile virus infection: A clinical and electromyographic evaluation of patients with a history of infection. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):77–82 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28380696/>.
- Hart J, Tillman G, Kraut MA, et al. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis*. 2014;14:248. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-248>.
- West Nile virus infection - Annual Epidemiological Report for 2018 [Internet]. [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infection-annual-epidemiological-report-2018>.
- Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 [Internet]. [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>.
- Koch M, Török KT, Nagy F, Soós V, Pozsgai É, Lelovics Z, et al. The occurrence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus at an emergency center. *Orv Hetil*. 2019;160(51):2026–35 [cited 2020 Aug 31] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838862/>.
- Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: Review of the literature [Internet]. *JAMA*. 2013;310:308–15 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860989/>.
- Hawkes MA, Carabenciov ID, EFM W, Rabinstein AA. Critical west nile neuroinvasive disease. *Neurocrit Care*. 2018;29(1):47–53 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435806/>.
- Klee AL, Maldin B, Edwin B, Poshni I, Mostashari F, Fine A, et al. Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1405–11 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496241/>.
- Weatherhead JE, Miller VE, Garcia MN, Hasbun R, Salazar L, Dimachkie MM, et al. Long-term neurological outcomes in West Nile virus-infected patients: An observational study. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(5):1006–12 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802426/>.
- Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(12):1918–20 [cited 2020 Aug 26] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258047/>.

11. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection - Result of a multinational ID-IRI study. *J Clin Virol.* 2020;122:104213. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104213>.
12. Nagy A, Mezei E, Nagy O, et al. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(28):1900038. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.28.1900038>.
13. 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538) Text with EEA relevance [Internet]. Op.europa.eu. 2012 [cited 5 January 2021]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/10ed460f-0711-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-en>.
14. Mansfield KL, Horton DL, Johnson N, Li L, Barrett ADT, Smith DJ, et al. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J Gen Virol.* 2011;92(12):2821–9 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900425/>.
15. Linke S, Ellerbrok H, Niedrig M, Nitsche A, Pauli G. Detection of West Nile virus lineages 1 and 2 by real-time PCR. *J Virol Methods.* 2007;146(1–2):355–8 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604132/>.
16. Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgo T, Seidel B, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol.* 2013;165(1–2):61–70 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570864/>.
17. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “one health” implications. *Pathogens.* 2020;9(7):589 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184991/>.
18. Nagy A, Szöllosi T, Takács M, Magyar N, Barabás É. West Nile virus seroprevalence among blood donors in Hungary. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2019;19(11):844–50 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184991/>.
19. GenBank Overview [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [cited 5 January 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>.
20. Dyck PJ, Litchy WJ, Hokanson JL, Low JL, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the rochester diabetic neuropathy study of healthy subjects. *Neurology.* 1995;45(6):1115–21 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7783874/>.
21. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, John Service F, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol.* 1980;8(6):590–6 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7212646/>.
22. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile Virus infection. *J Am Med Assoc.* 2003;290(4):511–5 [cited 2020 Nov 28] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876094/>.
23. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604–7 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3363593/>.
24. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke.* 2009;40(10):3393–5 [cited 2020 Aug 29] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679846/>.
25. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002 ;33(9): 2243–2246. [cited 2020 Nov 28] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/https://doi.org/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>.
26. Mada PK, Sneed P, Castano G, et al. Retrospective Descriptive Analysis of West Nile Neuroinvasive Disease (WNND) in Northwest Louisiana. *Int J Microbiol.* 2020;2020:3513859. <https://doi.org/10.1155/2020/3513859>.
27. Zana B, Erdélyi K, Nagy A, et al. Multi-Approach Investigation Regarding the West Nile Virus Situation in Hungary, 2018. *Viruses.* 2020;12(1):123. <https://doi.org/10.3390/v12010123>.
28. Fall G, Di Paola N, Faye M, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(11): e0006078. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006078>.
29. Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgo T, Seidel B, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol.* 2013;165(1–2):61–70 [cited 2020 Aug 27] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570864/>.
30. Pomeroy V, Aglioti SM, Mark VW, Mcfarland D, Stinear C, Wolf SL, et al. Neurological Principles and Rehabilitation of Action Disorders: Rehabilitation Interventions. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(5 Suppl):335–43S [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21613536/>.
31. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7): 1021–7 [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16022775/>.
32. DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis [Internet]. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:264–75 [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932563/>.
33. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981, 44(4):285–93 [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932563/>.
34. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Santini M, Barbic L, Kosuta I, Savic V, et al. West Nile Virus: an emerging threat in transplant population. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020;20(8):613–8 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228360/>.
35. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Medical risk factors for severe West Nile virus disease, United States, 2008–2010. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(1):179–84 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764311/>.
36. Pepperell C, Rau N, Krajden S, Kern R, Humar A, Mederski B, et al. West Nile virus infection in 2002: Morbidity and mortality among patients admitted to hospital in southcentral Ontario. *CMAJ.* 2003;168(11):1399–405 Available from: www.cmaj.ca.
37. Chirico F, Magnavita N. Commentary West Nile virus infection in Europe: Need for an integration of occupational health practice and public health activities. *Vol. 55, Annali dell'Istituto Superiore di Sanita. Istituto Superiore di Sanita;* 2019 [cited 2020 Aug 26]. p. 3–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968829/>.
38. Campbell G, Lanciotti R. Laboratory-Acquired West Nile Virus Infections—United States, 2002. *Appl Biosaf.* 2003 ;8(1):17–19. [cited 2020 Aug 26] Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/https://doi.org/10.1177/153567600300800104>.
39. Carney RM, Husted S, Jean C, Glaser C, Kramer V. Efficacy of aerial spraying of mosquito adulticide in reducing incidence of West Nile Virus, California, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(5):747–54 [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932563/>.
40. Cantier M, Morisot A, Guérot E, Megarbane B, Razazi K, Contou D, et al. Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: A multicenter cohort study. *Crit Care.* 2018 ;22(1). [cited 2020 Aug 30] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119686/>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



RESEARCH

Open Access



Main reasons and predictive factors of cancer-related emergency department visits in a Hungarian tertiary care center

Márton Koch¹, Csaba Varga^{1,2}, Viktor Soós¹, Lilla Prenek¹, Lili Porcsa¹, Alíz Szakáll¹, Gergely Bilics^{1,2}, Balázs Hunka¹, Szabolcs Bellyei³, János Girán⁴, István Kiss⁴ and Éva Pozsgai^{4,5*}

Abstract

Background: Identifying the reasons for the Emergency Department (ED) visit of patients with cancer would be essential for possibly decreasing the burden of ED use. The aim of our study was to analyze the distribution of the demographic and clinical parameters of patients with cancer based on the reasons for the ED visits and to identify possible predictive factors for their visits.

Methods: This retrospective study, carried out at a large, public tertiary hospital in Hungary, involved all patients 18 years or over, who had received a cancer diagnosis latest within five years of their visit to the ED in 2018. Demographic and clinical characteristics were collected partly via automated data collection and partly through the manual chart review by a team of experts, including six emergency physicians and an oncologist. Five main reasons for the ED visit were hypothesized, pilot-tested, then identified, including those with cancer-related ED visits (whose visit was unambiguously related to their cancer illness) and those with non-cancer-related ED visits (whose visit to the ED was in no way associated with their cancer illness.) A descriptive approach was used for data analysis and binary logistic regression was used to determine predictive factors for patients with cancer visiting the ED.

Results: 23.2% of the altogether 2383 ED visits were directly cancer-related, and these patients had a significantly worse overall survival than patients with non-cancer related ED visits. Age 65 or below (Odds Ratio: 1.51), presence of two more comorbidities (OR: 7.14), dyspnea as chief complaint (OR: 1.52), respiratory cancer (OR: 3.37), any prior chemotherapy (OR: 1.8), any prior immune/biological treatment (OR: 2.21), any prior Best Supportive Care/palliative care (OR: 19.06), or any prior hospice care (OR: 9.43), and hospitalization (OR: 2.88) were independent risk factors for the ED visit to be cancer-related.

Conclusions: Our study is the first to identify independent predictive factors of ED use by patients with cancer based on the chief cause of their visit in the Central and Eastern European region. These results may provide important information for the development of algorithms intended to identify the needs of care of patients with cancer at the ED.

Keywords: (3–10) Emergency Department, Cancer, Cancer patients, Predictive factor, Emergency department visit, Hospitalization

Background

Cancer is the second leading cause of mortality in developed countries, causing a tremendous burden for both society in general and the healthcare systems as well [1]. Patients receive care from multiple providers and

*Correspondence: pozsgay83@gmail.com

⁴ Department of Public Health Medicine, University of Pécs Medical School, Szigeti Street 12, Pécs 7624, Hungary
Full list of author information is available at the end of the article



specialists, with a significant proportion of patients with cancer visiting the Emergency Department (ED) in the course of their illness [2, 3]. Although ED care is appropriate for the treatment of unexpected acute onset medical conditions, it is not recommended in certain instances.

For oncology patients, ED visits may indicate gaps in healthcare services, which could possibly be filled by more proactive routine cancer care or other forms of non-emergency care [4]. In addition, ED physicians are often not trained to provide adequate symptom management for patients with advanced cancer, yet, according to a recent study, the 5 most common ED diagnoses were cancer symptom-related when visiting the ED [5–8]. Since EDs are often overcrowded and patients may have longer waiting times depending on their condition's urgency, it is questionable whether this environment is the best place of care for every patient with cancer presenting to the ED [9, 10]. Yet, patients receiving or having received oncological care tend to utilize emergency care more often, between 1 and 83%, compared to patients without cancer [2] and according to a study conducted in the US, the outcome of patients with cancer undergoing oncological treatment presenting to the ED, was also worse [10]. According to a large nationwide population-based study in South Korea patients with cancer accounted for 6.8% of all ED visits, with a high overall in-hospital mortality of 16.1% [3].

The diversity and complex care needs of patients with cancer as well as their comparatively frequent visits to the ED contrasted with the overburdened and fast-paced clinical environment of EDs has led to a number of investigations aimed at identifying the main causes and predictive factors for ED visits by patients with cancer [2]. African American race, older age, male sex, and cancer stage have been shown to possibly influence ED use [11–13], while fever, urinary complaints, malnutrition and neutropenia were some of the main reasons for the ED visit as indicated by investigations focusing on certain cancer types [14–18]. Identifying the reasons and factors leading to ED use are essential for determining and decreasing the burden of ED use among patients with cancer.

To date no Central- and Eastern European studies have been published about the incidence and characteristics of patients with cancer presenting to the ED, since most analyses have been reported from Western countries. Furthermore, no analyses have investigated the predictive factors of cancer-related ED visits in relation to the main reason for the ED visit.

Therefore, the objective of our study was to investigate the relationship between the clinical and demographic characteristics of patients with cancer presenting to a

large Hungarian tertiary-care ED and the main reasons for their ED visits. It was also our aim to identify possible predictive factors of ED visits made by patients with cancer, when presenting to the ED due to the progression or complication of their cancer disease.

Methods

Setting

The study was carried out at a large, public tertiary hospital, the Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, in Kaposvár, Hungary, which includes a level 3 Emergency and Trauma Center (ED) and a dedicated cancer center. All patients (including patients with and without cancer) with acute symptoms are encouraged to visit the ED first (as part of the single-gate system), where the patients are triaged according to the MSTR (Magyar Sürgősségi Triázs Rendszer, the Hungarian Emergency Triage System [19]), that is based on the Canadian Triage and Acuity Scale, CTAS [20], admitted and subsequently examined and evaluated. Then the patient may, on the basis of their medical condition, be either (1.) discharged home after examination or (2.) admitted to an inpatient ward of the hospital (hospitalized) or admitted to the short-term ward of the emergency department (for up to 24 hours) after which he/she is either admitted to the hospital or discharged. There is no outpatient phone triage system in Hungary, therefore all patients presenting to the ED will be admitted without prior phone triage, however patients with minor problems also have access to the 24-hour GP on-call system. The annual patient turnover of the ED is approximately 35,000 patients and 80% of the patients are over 18 years of age. The hospital, where our study was conducted, includes a dedicated cancer center with an inpatient unit, a day oncology unit and a radiotherapy unit, and is responsible for the treatment of patients with cancer in Somogy county but also accepts patients from neighboring counties.

Our study received ethical approval from the Regional Ethical Committee prior to the research procedure (Reference number: 8280-PTE2020).

Study design

This was a retrospective study of patients with a cancer diagnosis, so with an ICD-10 code, who visited the ED in 2018. The ICD-10 is the International Classification of Diseases, 10th Revision which is the official system for assigning codes to diagnoses and procedures in the ED and in the other units of the hospital in Hungary. The ICD-10 codes used to screen and identify the patients with cancer were C0000-C9670. We included all patients with a cancer diagnosis above 18 years; and who visited the ED between 1 January - 31 December 2018; and who had received their diagnosis of cancer within 5 years of

their first ED visit in 2018 or received their diagnosis of cancer latest within the study year.

The hospital's electronic database was screened for all patients who met the inclusion criteria. In the study year of 2018, there were altogether 27,010 visits made by patients 18 years and older at the ED, from which 2383 cases were made by patients who had received an ICD-10 cancer diagnosis latest in the year 2018, thus constituting 8.8% of all adult ED visits.

A thorough chart review was carried out. First, automated data collection was performed, which included the collection of demographic data (patient's, age at first ED visit, place of residence), date and time of the ED visit, number of ED visits per patient, visit day and visit hour category, type of cancer, type and number of comorbidities, time and date of prior oncological care, triage categorization, chief complaints, diagnosis given following ED admission, disposition (admitted to inpatient care, discharged), place of inpatient care following ED presentation and -where applicable- time of death of the patient. Types of cancer diagnoses, diagnoses of comorbidities, chief complaints and diagnoses given following ED admission were classified according to ICD-10. Since most of the time more than one ICD-10 codes were assigned to a patient per ED visit, the code listed as first (in diagnosis position one) for the ED visit was considered the primary diagnosis: the "diagnosis given following ED admission". (In our hospital's eMedSol database, this is unambiguously recorded as the "main diagnosis" by the emergency physician evaluating the patient.) In line with this system, similarly, if more than one cancer diagnoses were present, the code listed as first was considered the primary cancer type, if more than one symptom was listed, the code listed as first was considered the chief complaint.

Since automated data collection does not provide sufficient data when determining the underlying causes of a given ED visit (if a patient has back pain and is given an ICD-10 code for "Pain" for example, the code in itself

is unable to indicate whether the back pain is caused by lumbago or the progression of bone metastases), therefore – following automated data collection – a manual chart review was carried out. A team of experts, including six specialists in emergency medicine, reviewed the medical records and determined the main reason for the ED visit. First, a hypothesis for the main reasons of the ED visits made by patients with cancer was set up by the team of emergency physicians and oncologist. Then the pilot testing of 200 patients' data was carried out. Finally, based on the consensus of the researchers (regarding the criteria for a given ED visit) the following five main reasons for patients' ED visits were identified (Table 1).

Subsequently, detailed review of the relevant medical records of the rest of the 2383 ED patient visits was carried out and each was individually categorized into one of the indicated five main reasons for the ED visits. Two emergency physicians reviewed the medical charts of the same patient. The process of the manual chart review included screening the database for tumorboard medical records within the study period, which thus contained most of the relevant data of the patient's cancer from the viewpoint of our study. Medical records nearest in time to the given ED visit and from the department presumed to be related to the cancer were initially assessed for data collection. Due to the heterogeneity of the diseases, medical conditions and the patients, a general guideline for evaluation was established in which the expert reviewers took into account, among other parameters, the oncological disease, its stage, comorbidities, chief complaint and presenting diagnosis, the duration of the most recent oncological treatment and its potential spectrum of side effects. The data was then evaluated based on the professional knowledge and experience of the emergency physicians, to decide on the reason of the ED presentation. A third reviewer was consulted if there was a disagreement regarding the reason of the ED visit.

Table 2 includes the definitions and the criteria that were used for categorisation of the data. Table 3 shows

Table 1 The definitions of the 5 main reasons for the ED visits of patients with cancer

Reason for ED visit	Definition
Cancer-related ED visit	patients whose visit was unambiguously related to their cancer, i.e. who visited the ER due to the complications or progression of their cancer
Oncological care-related ED visit	patients with cancer whose visit was due to the complications/adverse events of some form of oncological care they had received prior and nearest to the ER visit
New cancer diagnosis-related ED visit	cases where a strong suspicion of cancer arose at the given ER visit, which diagnosis was subsequently confirmed
Non-cancer related ED visit	patients whose visit to the ER was in no way associated with their cancer illness
Undetermined ED visit	patients whose medical condition could be a result of either the complication/progression of their cancer or due to completely other causes (e.g. pneumonia in a patient with lung cancer and advanced COPD could be due to either of the latter two illnesses)

Table 2 Definitions and criteria for the categorisation of data used in the study

Demographic and Clinical Data	Definition/Categorisation
Age (years)	≤65 or >65 years
Time of ED visit	
Regular clinic hours	Non-holiday weekdays Monday through Friday between 8:00–16:00,
Off-clinic hours	Weekends or holidays or weekdays 16:01–07:59
Types of Cancer (12 categories)	Colorectal cancer, Breast cancer, Gastroesophageal cancers (including cancers of the stomach and the esophagus), Genitourinary cancers (including all cancers of the genitourinary tract, except prostate cancer), Prostate cancer, Head and neck cancers, Cancers of the pancreas, liver, biliary tract and the small intestine, Respiratory (mostly lung) cancers, Hematological malignancies, Melanoma, Non-melanoma skin cancers, Other (including all other primary cancers excluded from the other categories and metastases).
Number of comorbidities	0, 1, ≥2
Oncological care prior to ER visit	Any type of inpatient or outpatient oncological care (BSC, palliative care, hospice) or treatment (chemo-, radio-, immunotherapy or surgery), which the patient received closest to the current ED visit's date.
Types of Oncological care	Surgical-, radio-, chemo-, immune- or biological- and hormone treatments as well as supportive care (BSC/palliative care) and hospice
Time elapsed between the given ED visit and prior oncological care	The number of days between the first day of any form of the previous oncological care and the date of the nearest subsequent ER visit, collapsed into two categories: "≤30 days" and ">30 days"
Triage (MSTR, Hungarian Emergency Triage System)	5, Non-urgent 4, Less urgent 3, Urgent 2, Emergent 1, Resuscitation For the purpose of the analysis, Triage level 1–4 patients were classified as „urgent“ and Triage level „5“ patients as non-urgent.
Chief complaints	Main symptom or complaint of the patient, the reason the patient visited our ED. Classified according to the ICD-10 coding, were collapsed into 21 main categories based on the affected organs and/or the frequency of the given symptom as determined by the expert group.
Diagnosis given following ED admission	Diagnosis given following ED admission indicates the patient's present disease/medical condition for which he/she visited the ED. It is the final diagnosis given by the emergency physician who evaluated the patient after ED admission. Classified according to the ICD-10 coding, diagnoses were collapsed into 24 main categories based on the affected organs and/or the frequency of the given symptom as determined by the expert group.
Destination from ED	Grouped into 3 categories: discharged to place of primary residence, admitted to the inpatient area or discharged against medical advice.
BSC/palliative care	Best supportive care or specialized palliative care, where available

the characteristics of the ED visits made by patients with cancer in 2018.

The primary outcome measure for this study was the distribution of the demographic and clinical characteristics of cases across the five “main reasons for ED visits” categories. The secondary outcome measures for this study were the predictors of cancer-related ED visits of patients with cancer.

Patients were followed up for 36 months following their last ED visit and - where relevant - the death of the patients was recorded. The number of deaths within 30 days, and between 30 days and 3 years from the last ED presentation were also documented (Table 3).

Data analysis

The data analysis framework was developed to address the research questions set for the study. Both descriptive and exploratory approaches were used. Two data sets were created: one contained the data of the 1512 patients with cancer who had attended the ED during the study period. The other data set included the total number of ED visits (2383 cases) made by the patients with cancer in the study period. The use of two datasets was necessary because a patient may have visited the ED more than once during the study period. Moreover, some of the characteristics were related to the patient (number of visits, data related to death), while others were related to

Table 3 The number of ED visits by patients with cancer in 2018 (A), the demographic and clinical characteristics of ED cases (B) and the number and time of death (C)

	n	%
Total number of patients with cancer at the ED in 2018	1512	100%
Frequency of ED visits		
1x	1024	67.7%
≥2x	488	32.3%
	n	%
Total number of ED visits by patients with cancer	2383	100%
Age (years)		
≤65	906	38.0%
>65	1477	62.0%
Sex		
Male	1168	49.0%
Female	1215	51.0%
Time of admission		
Regular clinic hours (weekdays/non-holidays 8-16h)	1007	42.3%
Off-clinic hours/holidays	1376	57.7%
Tumor type		
Colorectal	392	16.4%
Respiratory	341	14.3%
Urogenital (excepting prostate)	325	13.6%
Breast	275	11.5%
Non-melanoma skin cancer	229	9.6%
Prostate	201	8.4%
Pancreas, small intestine, liver, gallbladder and biliary tract	135	5.7%
Hematological	119	5.0%
Gastroesophageal	87	3.7%
Head and Neck	85	3.6%
Melanoma	50	2.1%
Other	144	6.0%
Number of comorbidities		
None	369	15.5%
1	516	21.7%
≥2	1498	62.9%
Prior oncological care		
No	388	16.3%
Yes	1995	83.7%
Surgery	609	25.6%
Chemotherapy	476	20.0%
Radiotherapy	340	14.3%
Hormone therapy	232	9.7%
Immune/Biological therapy	113	4.7%
BSC*/palliative care	135	5.7%
Hospice care	90	3.8%
Triage categories (MSTR**)		
5. Non-urgent	634	26.6%
4. Less urgent	1028	43.1%
3. Urgent	613	25.7%
2. Emergent	30	1.3%
1. Resuscitation	17	0.7%
Not recorded	61	2.6%
Chief complaints (top 5)		
Other pain (Except head-, chest-, abdominal pain)	521	21.9%
Dyspnea	321	13.5%
Abdominal pain	309	13.0%
Nausea and vomiting	150	6.3%
Chest pain	124	5.2%
Diagnosis given following ED admission (top 5)		
Injury	400	16.9%
Gastrointestinal illness	316	13.4%
Pain	274	11.6%
Cardiovascular illness	241	10.2%
Infections	230	9.7%
Treatment requirement following ED presentation		
Admission to inpatient care	1384	58.1%
Discharged home	983	41.3%
Discharged against medical advice	16	0.7%
Main reason for the ED visit		
Cancer-related ED visit	552	23.2%
Oncological care -related ED visit	85	3.6%
New cancer diagnosis-related ED visit	189	7.9%
Non-cancer related ED visit	1381	58.0%
Undetermined ED visit	176	7.4%
	n	%
Total number of patients with cancer visiting the ED in 2018	1512	100%
Death after last ED visit	252	16.7%
<30 days	265	17.5%
≥30 days	995	65.8%
None		

*Best Supportive Care

**Magyar Sürgősségi Triage Rendszer (Hungarian Emergency Triage System)

the ED visit. A descriptive approach was used to assess the number of ED visits made by patients with cancer, the demographic and clinical characteristics of ED cases and the number and time of death. Contingency table

analysis, Chi-squared test, and Fischer’s exact test for low case numbers were used to identify ED visits’ main reasons. Differences and associations were considered statistically significant if $p \leq 0.05$. A survival curve, analyzed by log-rank test ($p \leq 0.05$), was applied to examine the overall survival (OS). Binary logistic regression (backward conditional) was used to determine predictive factors for patients with cancer visiting the ED: values of independent variables indicated cancer-related or non-cancer-related reasons while the variables reported in Fig. 2 were used as dependent variables.

Results

1. The distribution of demographic and clinical characteristics of patients with cancer based on the main reasons for the ED visit

We analyzed the demographic and clinical characteristics of the patients based on the reasons for their visits to the ED. Cancer-related ED visits resulted in the highest percentage of repeated ED visits, with 51.5% ($p = 0.000$) of all cancer-related visits being repeated visits (Table 4).

ED visits were more frequent among females, with ED visits by males being significantly more frequent only among undetermined cases or among cases with a new cancer diagnosis –related ED visit ($p = 0.038$). ED visits were significantly more frequent ($p = 0.000$) among patients above 65 years of age in all groups, except among oncological care-related cases. The reason for the ED visit was not significantly affected by the time of the visit, but presentation to the ED during off-clinic hours was more frequent in all groups. Patients with non-cancer related ED visits had the significantly highest proportion (66.7%; $p = 0.000$) of 2 or more comorbidities, while patients with a new cancer-related ED visit had the lowest (50.8%). Cases of oncological care-related ED visits had the highest proportion of patients with oncological care 30 days prior to the ED visit and it was the only group of patients where the majority (78.3%) had received therapy within 30 days of the ED visit. Patients visiting the ED for a non-cancer related reason and those with a new cancer diagnosis-related ED visit were given the highest proportion of the non-urgent triage category of 5 (30.8 and 34.6%, respectively, within the given group). Less than a third of the patients presenting at the ED for a non-cancer-related reason (30.1%) were hospitalized, and hospitalization was the lowest in this group, while patients with new cancer diagnosis-related ED visits had the highest percentage of hospitalization (60.8%) (Table 4).

Death within 30 days of ED admission was the highest among patients admitted due to cancer-related reasons and lowest among patients with a non-cancer related visit (46.7 and 5.1%, respectively; $p = 0.000$). The death rate within 30 days of ED admission of patients with

Table 4 Characteristics of patients with cancer based on the main reasons for the ED visit in 2018. A) Number of ED visits per patient based on the reason for the ED visit B) The distribution of demographic and clinical characteristics of patients with cancer based on the main reasons for the ED visit, C) Number of deaths following last ED presentation

Frequency of ED visits ($p=0.000$)	Cancer-related ED visit $n=330$	Oncological care -related ED visit $n=54$	New cancer diagnosis -related ED visit $n=115$	Non-cancer related ED visit $n=913$	Undetermined ED visit $n=100$	Total number of patients with cancer visiting the ED $N=1512$
1x	160 (48.5%)	40 (74.1%)	102 (88.7%)	659 (72.2%)	63 (63.0%)	1024 (67.7%)
2-3x	132 (40.0%)	14 (25.9%)	11 (9.6%)	216 (23.6%)	33 (33.0%)	406 (26.8%)
$\geq 4x$	38 (11.5%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	38 (4.2%)	4 (4.0%)	82 (5.5%)
	Cancer-related ED visit $n=552$	Oncological care -related ED visit $n=85$	New cancer diagnosis -related ED visit $n=189$	Non-cancer related ED visit $n=1381$	Undetermined ED visit $n=176$	Total number of ED visits by patients with cancer $N=2383$
Sex ($p=0.038$)						
Male	267 (48.4%)	41 (48.2%)	110 (58.2%)	654 (47.4%)	96 (54.5%)	1168 (49.0%)
Female	285 (51.6%)	44 (51.8%)	79 (41.8%)	727 (52.6%)	80 (45.5%)	1215 (51.0%)
Age (years) ($p=0.000$)						
≤ 65	253 (45.8%)	45 (52.9%)	78 (41.3%)	475 (34.4%)	55 (31.3%)	906 (38.0%)
> 65	299 (54.2%)	40 (47.1%)	111 (58.7%)	906 (65.6%)	121 (68.8%)	1477 (62.0%)
Admission to ED during business hours ($p=0.311$)						
Yes	219 (39.7%)	31 (36.5%)	88 (46.6%)	597 (43.2%)	72 (40.9%)	1007 (42.3%)
No	333 (60.3%)	54 (63.5%)	101 (53.4%)	784 (56.8%)	104 (59.1%)	1376 (57.7%)
Number of comorbidities ($p=0.000$)						
0	100 (18.1%)	17 (20.0%)	46 (24.3%)	181 (13.1%)	25 (14.2%)	369 (15.5%)
1	130 (23.6%)	23 (27.1%)	47 (24.9%)	279 (20.2%)	37 (21.0%)	516 (21.7%)
≥ 2	322 (58.3%)	45 (52.9%)	96 (50.8%)	921 (66.7%)	114 (64.8%)	1498 (62.9%)
Days since previous oncological care ($p=0.000$)						
< 30 days	165 (35.6%)	65 (78.3%)	1 (4.2%)	146 (12.4%)	49 (36.8%)	426 (22.6%)
≥ 30 days	299 (64.4%)	18 (21.7%)	23 (95.8%)	1031 (87.6%)	84 (63.2%)	1455 (77.4%)
Triage category (MSTR*) ($p=0.000$)						
5	98 (18.2%)	16 (19.8%)	65 (34.6%)	414 (30.8%)	41 (24.1%)	634 (27.3%)
4	224 (41.7%)	46 (56.8%)	79 (42.0%)	597 (44.4%)	82 (48.2%)	1028 (44.3%)
3	198 (36.9%)	18 (22.2%)	41 (21.8%)	319 (23.7%)	37 (21.8%)	613 (26.4%)
2	11 (2.0%)	1 (1.2%)	3 (1.6%)	11 (0.8%)	4 (2.4%)	30 (1.3%)
1	6 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (0.4%)	6 (3.5%)	17 (0.7%)
Destination from ED ($p=0.000$)						
Discharge	228 (41.3%)	39 (45.9%)	74 (39.2%)	957 (69.3%)	86 (48.9%)	1384 (58.1%)
Hospitalization	323 (58.5%)	45 (52.9%)	115 (60.8%)	416 (30.1%)	84 (47.7%)	983 (41.3%)
DAMA**	1 (0.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	8 (0.6%)	6 (3.4%)	16 (0.7%)
Death after last ED visit ($p=0.000$)	Cancer-related ED visit $n=330$	Oncological care -related ED visit $n=54$	New cancer diagnosis -related ED visit $n=115$	Non-cancer related ED visit $n=913$	Undetermined ED visit $n=100$	Total number of patients with cancer visiting the ED $N=1512$
< 30 days	154 (46.7%)	9 (16.7%)	20 (17.4%)	47 (5.1%)	22 (22.0%)	252 (16.7%)
≥ 30 days	68 (20.6%)	8 (14.8%)	34 (29.6%)	132 (14.5%)	23 (23.0%)	265 (17.5%)
None	108 (32.7%)	37 (68.5%)	61 (53.0%)	734 (80.4%)	55 (55.0%)	995 (65.8%)

*MSTR Hungarian Emergency Triage System

**DAMA Discharged against medical advice

oncological care-related ED visits was the second lowest (16.7%). The highest overall mortality in the study period was also found among patients with cancer-related ED

visits (67.3%) and the lowest among patients with non-cancer-related ED visits (19.6%) (Table 4).

Similar observations were made when comparing patients' 36-month overall survival, which showed that

patients with cancer-related visits had a significantly worse survival outcome than patients with non-cancer related ED visits (Fig. 1).

Data regarding the distribution of the types of cancer, presenting symptoms, diagnosis codes and types of previous treatment are shown in Supplementary Tables 1A, 1B, 1C, 1D.

Colorectal cancer was significantly the most frequent type of cancer among patients with new cancer diagnosis-related ED visits (24.3%; $p=0.000$), respiratory cancer among patients with a cancer-related ED visit (25.0%), and non-melanoma skin cancer along with breast cancer were most frequent among patients presenting with a non-cancer-related illness (16.0 and 15.2%, respectively) (Sup. 1A). Dyspnea, as a chief complaint was significantly more common among patients with a cancer-related ED visit (20.3%; $p=0.000$), abdominal pain was most frequently found among patients with a new cancer diagnosis-related ED visit (20.3%), while patients with non-cancer-related illness tended to have the highest proportion of pain excluding headache, abdominal and chest pain (32.5%) (Sup. 1B). Gastrointestinal diseases were the most frequent diagnoses given following ED visit to

patients with a new cancer diagnosis-related ED visit (29.1%), injuries and cardiovascular diseases as diagnoses were most frequent among patients with a non-cancer related visit (26.9 and 13.3%). Pain was most frequently registered as a diagnosis for patients with oncological care-related ED visits (14.1%). Gastrointestinal diseases and infections were equally the most common diagnoses given to patients whose reason for the ED visit was “undetermined” (11.9%) (Sup. 1C). Surgery, radiotherapy, and hormone treatment prior to the ED visit were comparatively the most common among patients visiting the ED for non-cancer-related reasons, while previous chemotherapy and immune/biological treatment were significantly most frequent among patients with an oncological care-related visit. Ongoing BSC/palliative care and hospice care were most common among patients with a cancer-related ED visit (Sup. 1D).

2. Predictive factors of cancer-related ED visits made by patients with cancer

We investigated whether predictive factors of cancer-related ED visits could be identified. Since cancer-related ED visits (23.2%) and non-cancer-related ED visits (58%),

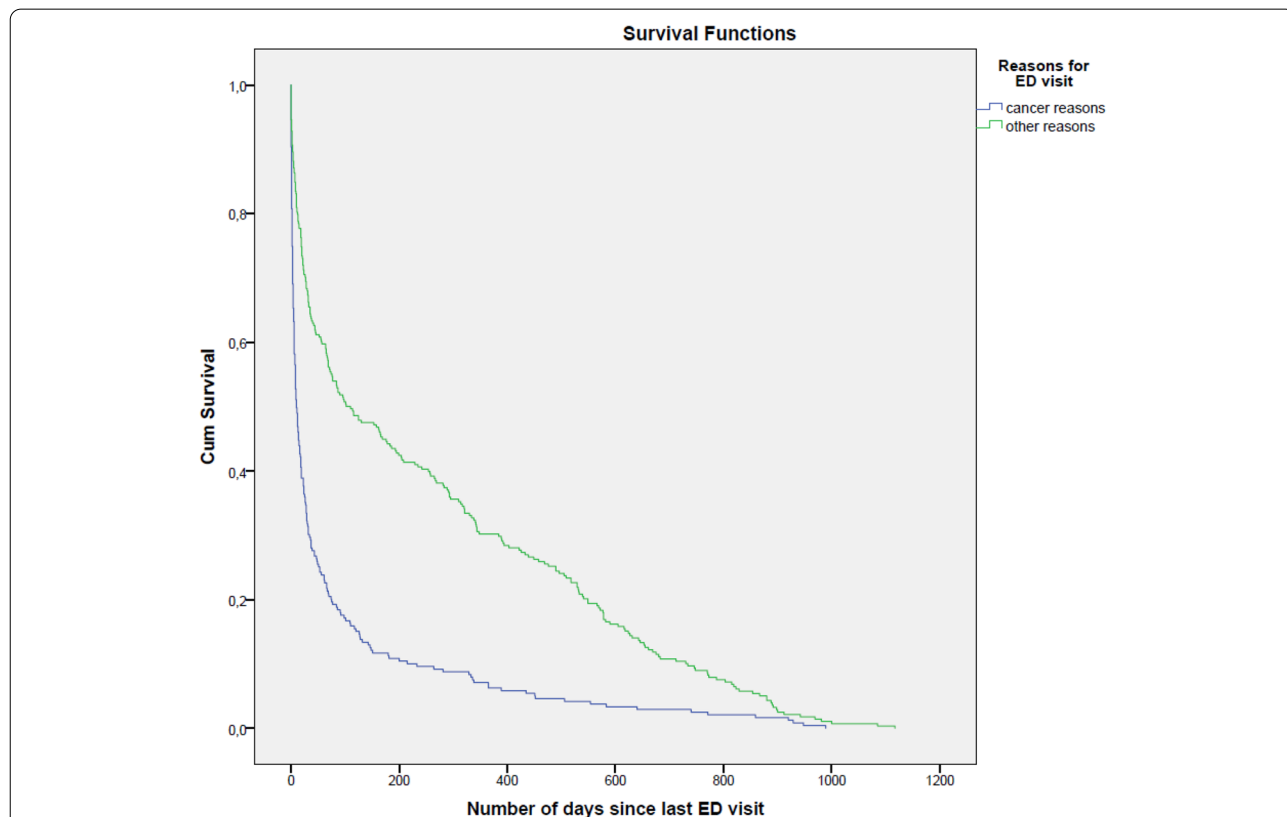


Fig. 1 36-month overall survival comparing the two groups of patients with cancer based on reasons for the ED visit (1) cancer-related reason (2) non-cancer-related (other) reason

together comprised the majority (81.2%) of all ED visits made by patients with cancer, we analyzed the associations between the demographic and clinical parameters of patients visiting the ED for cancer-related and non-cancer related reasons.

Patients 65 years or below had an odds ratio of 1.51 and those with two or more comorbidities had an odds ratio of 1.71 for visiting the ED due to cancer-related reasons. Previous chemotherapy almost doubled, while previous oncological care within 30 days of ED presentation, immune/biological treatment, or the presence of a urogenital tumor more than doubled the odds of the ED visit being cancer-related (OR: 1.79, 2.06, 2.20 and 2.49, respectively). The presence of respiratory cancer or hospitalization of the patient approximately tripled, and the diagnosis of a cardiovascular disease quadrupled the odds of the ED visit being cancer-related (OR: 3.36, 2.88, and 4.04, respectively). No other chief complaint, except dyspnea (OR: 1.50), increased the odds of the ED visit to be due to cancer-related reasons. Patients currently receiving hospice care had significantly increased OR (OR: 9.43), however, the strongest predictor of a cancer-related ED visit was previous BSC/palliative care, with an OR of 19.06 (Fig. 2).

The lack of several factors, such as no previous surgical antitumor treatment or the lack of “injury” or “pain” as diagnosis codes also significantly influenced the odds

of the ED visit being cancer-related (OR: 4.66, 9.59, and 1.73, respectively) (Fig. 2).

The other examined factors (e.g. patients’ sex, time of the ED visit, radiotherapy prior to the ED visit and presence of certain other types of cancers did not significantly affect the reason for the ED visit (*data not shown*).

Discussion

Most studies investigating the characteristics of ED visits made by patients with cancer have focused on a single type of cancer [14–18], or have attempted to determine the reason for the ED visit by screening diagnosis codes given upon ED admission [2].

We analyzed the characteristics of patients with any type of cancer visiting the ED in one year and also identified predictive factors of cancer-related ED visits. By examining all cancer types, we have avoided the problem of some cancer-related visits being missed and ED visits that were not cancer-related from being mistakenly included.

The baseline ED visit rate at our ED Center was 27,010 visits made by adult patients, from which 21.4% were hospitalized in 2018. Compared to international data, where the hospitalization rates at the ED have been found to vary, between 12.4–58% depending on the studied country, such as the US, South-Korea, or Australia [10, 21, 22], our hospitalization rate was somewhere

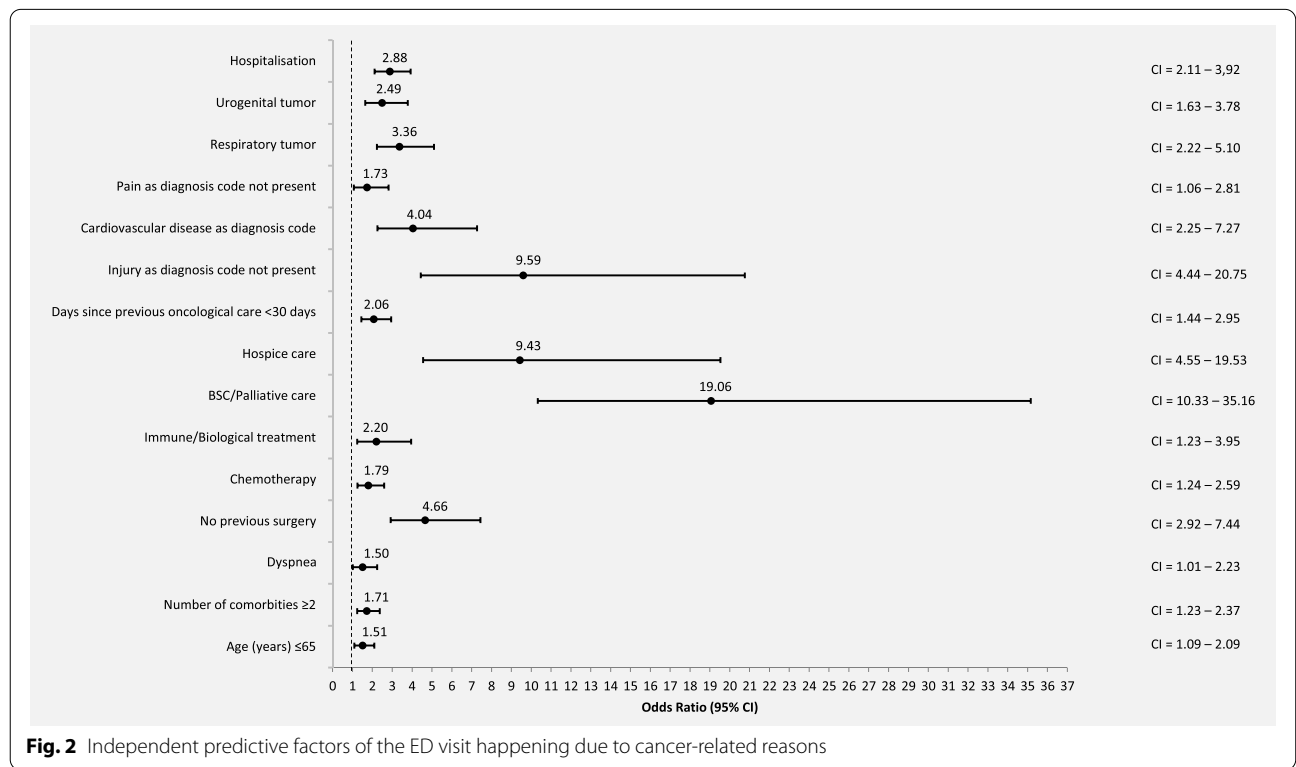


Fig. 2 Independent predictive factors of the ED visit happening due to cancer-related reasons

between these values. The observed differences between the countries are most probably due to the differences in the healthcare systems, and the distinct patient-routes of treatment. Unlike an Australian study reported, in Hungary there is no telephone triage, system or a 'dedicated pathway' for patients receiving oncological treatment. Therefore, according to the Australian study, patients may be admitted to EDs with more severe conditions, which could in turn result in significantly higher hospitalization rates [10].

The proportion of patients with cancer visiting the ED in one year (8.8%) in our study is in line with previous investigations that have reported ED visit rates between 1 and 12% [3, 16, 23].

As in other studies, our results showed similar most common chief complaints, such as pain, dyspnea and nausea and/or vomiting [9, 24–26]. Our patients with cancer were older (above 65 years) and the majority had 2 or more comorbidities, which is similar to previous reports that have found that older patients were more likely to visit the ED [12, 27] and to have three comorbid conditions on average [9]. According to a large population-based study in the US, which investigated the reasons for ED visits by patients with cancer, the most common complaints patients with cancer mentioned upon ED presentation were related to pain, respiratory distress, and gastrointestinal issues, and that patients with lung, breast, prostate, and colorectal cancers were most likely to present at the ED [9]. In our study, we identified five main reasons of ED use by patients with cancer: cancer-related, oncological care-related, new cancer diagnosis-related, non-cancer related or undetermined ED visit. Each type of ED visit showed some distinct characteristics. Cancer-related ED visits were associated with the highest proportion of repeated ED visits and death within 30 days of ED admission. Cancer-related patient visits also had the most respiratory cancer cases, with leading chief complaint of dyspnea, the highest proportion of cases with prior BSC/palliative or hospice care, the most frequent ED visits per year and the lowest overall survival. Oncological care-related patients were younger, predominantly females, had received some form of oncological care/treatment 30 days prior to the ED visit, gastrointestinal diagnoses given following ED admission and previous chemo- or immune/biological therapy were most frequent among these patients. New cancer diagnosis-related cases were placed into the non-urgent triage level 5 category more often than patients from the other groups, yet they had the highest percentage of subsequent hospitalization; there were significantly more males in this group and colorectal cancer and abdominal pain as chief complaints were comparatively the most frequent among them. Non-cancer related ED

visits were associated with patients who had the highest proportion of 2 or more comorbidities but had the lowest proportion of deaths within 30 days of the ED visit as well as highest OS. They have had previous surgery, radiotherapy or hormone treatment prior to the ED visit and had the lowest proportion of subsequent hospitalization. As expected, undetermined causes for ED visits showed a mixture of the characteristics of both cancer-related and non-cancer related ED visits.

Since we used a novel approach to categorizing the main reasons for ED visits, it is not possible to make direct comparisons with other studies. However, several previous investigations support our observations. In a study which analyzed unplanned ED visits by patients receiving oncological treatment found that receiving anti-cancer therapy 28 days prior to ED presentation was independently related to increased ED utilization [10], which is in accordance with our findings about oncological care-related ED visits. Furthermore, 78.3% of our oncological care-related ED cases had received some form of treatment, which was to be expected, considering that previous studies had also found high ED utilization ranging between 30 and 83% for patients having received chemotherapy [8, 24, 28, 29]. Also consistent with our results regarding cancer-related ED visits, Philip et al. found that patients with advanced cancer, who often require palliative care for chief complaints such as dyspnea and those with a limited life expectancy, frequently made ED visits for the management of their worsening symptoms due to the progression of their illness [30]. According to an investigation by Caterino et al., who analyzed the characteristics of patients with active cancer presenting to the ED, 62.5% of all patients had advanced or metastatic cancer and the third most common ED diagnosis among patients with active cancer was "abnormality in breathing [8]. In line with these results, our cases with cancer-related ED visits had a high proportion of respiratory cancer cases, with chief complaint of dyspnea and ongoing BSC/palliative or hospice care. In contrast, our non-cancer related visits often consisted of multimorbid patients presenting to the ED with relatively good prognosis and medical conditions independent of their cancer illness. Additionally, almost a third of these cases were given the non-urgent triage category of 5, indicating that these cases were not considered urgent by triage screening. As an earlier study found in a tertiary care ED center investigating non-urgent visits, over a quarter (25.8%) of patients cited "easier accessibility" and "limited resources and services" (17.8%) available in primary health care settings compared to EDs, as reasons for visiting the ED [31]. Furthermore, there has been an increasing trend in ED use among patients with chronic illnesses, which may partly be due to a shortage

of primary care physicians [32]. These earlier observations may be the underlying reason for the majority of the ED visits occurring during off-clinic hours in our study. The comparatively high proportion of surgical treatment among our non-cancer related ED cases may be explained by the fact these patients' tumors were probably still in an early stage, when complete surgical retreatment was still possible, therefore the patients' prognoses were good. The low proportion of hospitalization and the lowest mortality rate within 30 days of ED presentation as well as during the follow-up period among the non-cancer related ED cases also support the previously mentioned hypothesis.

A recent study in the US found that 11% of new cancer diagnoses were ED-mediated and that these patients were discovered to have had colorectal cancer in 13% of the cases and to come from low socioeconomic backgrounds [33]. Although, it was not the main focus of our study, we found that our ED-mediated cancer diagnoses constituted 7.9% of all patients with cancer, they had a high proportion of subsequent hospitalization and a diagnosis of colorectal cancer. The higher proportion of newly diagnosed colorectal cancer among our cases may be due to the lack of a regular, nationwide colorectal screening program in Hungary.

To support our initial characterization of the main reasons for the ED visits we selected the two largest groups in our sample (cases of cancer-related ED visits vs non-cancer related ED visits) for further analysis, which together comprised the vast majority of all ED visits made by patients with cancer. We identified fifteen independent predictive factors of cancer-related ED visits. The younger age of the patient, having more than two comorbidities, dyspnea as chief complaint, respiratory cancer, prior chemotherapy, immune/biological treatment, BSC/palliative care, or hospice care, oncological treatment 30 days prior to the ED visit, hospitalization, and certain diagnoses (cardiovascular disease) or the lack of certain diagnoses (injury or pain), and no history of surgical antitumor treatment were all independent risk factors for a cancer-related ED visit.

In line with our results, a recent Canadian study showed that patients with lung cancers were significantly more likely to have had an ED visit compared to those diagnosed with other types of cancer, while chemotherapy, and immunotherapy were found to be less strongly associated with ED visits [34]. Also consistent with our findings, dyspnea as a chief complaint for the ED visit was found to be very common, between the second and fourth main reasons for an ED visit [35], which phenomenon may possibly indicate the progression of the cancer and worse prognosis [4, 36]. A previous study reported that factors associated with approaching death were lung

cancer and dyspnea among other factors [37], which may explain the high death rate and decreased overall survival we observed among our patients visiting the ED for cancer-related reasons. Hospitalization following ED presentation also significantly increased the odds of our patients' visit to be cancer related. Interestingly, a study conducted in the Netherlands also showed that patients with metastasized colon, bronchus, or lung cancer received a significant amount of in-hospital medical care (up to 65%), including hospital and ED admissions, and that specialized palliative care was initiated relatively late [38]. Other studies reported similar results, with hospitalization rates of 76% in advanced care patients [37] and 58% across all oncology patients [25]. With specialized palliative care not being readily available to all patients and distributed unevenly across Hungary, the high ORs of our patients receiving hospice care and particularly BSC/palliative care may indicate the unmet supportive care needs of these patient groups. Furthermore, since patients with advanced cancer - who often receive palliative or hospice care - have progressing symptoms, it was to be expected that their ED visits would often be cancer-related. Our findings emphasize the distinct characteristics of the patients receiving palliative/hospice care within the cancer-related cases. In patients with colon cancer, ED encounters within 30 days of surgery discharge were common [14] and another analysis also indicated that recently hospitalized patients often visited the ED for care [39]. In our population of patients with different types of tumors, we found similar results: oncological treatment 30 days prior to the ER visit increased the odds of an ED visit being cancer related. According to some earlier studies older age may be a predictor of ED use by patients with cancer [11, 13]. In contrast, we found that younger age increased the odds of the ED visit being cancer related. These apparently different results may be explained by the different methodologies of data analysis, since we focused on a population with all types of cancers but only those with directly cancer-related reasons for the ED visit, while most other studies focused on specific types of patients with cancer with less focus on the main reasons for the ED visit.

By analyzing the ED visits of patients with all types of cancer, we provided a snapshot of the characteristics of patients with cancer visiting the ED, which thus, may have practical implications for healthcare staff at the ED. Visits of patients with cancer constitute a relevant proportion of all ED visits and while a part of these visits are related to the progression or previous treatment of the patient, a number of patients have medical conditions completely unrelated to their cancer illness and are non-urgent. Determining which group the patient belongs to and allocating the required healthcare resources, may be

aided by being aware of the predictors of directly cancer-related conditions. The burdens of ED healthcare staff would be alleviated if medical conditions related to the progression or complications of the cancer disease could be attended to by special cancer support initiatives, as implemented in some models-of-care in the US, UK, and Canada [34, 40].

Limitations

Our study has limitations. The study was conducted at a single site tertiary level ED, therefore further investigations need to be carried out in multiple sites to confirm our results. By choosing to provide an overview of patients with all types of cancer, we could not consider the characteristics of special cancer types or the cancer being active or not, which may influence ED visit frequency and hospital admission. Furthermore, the classification of certain data (symptoms, types of cancer, etc.) into larger categories could have led to classification bias. Although patients treated at our hospital are required to present to our ED Center if they develop urgent symptoms, some patients may have been admitted to another ED center if they were in another location (other city, county or even country) when they developed urgent symptom, thus limiting the inclusion of all patients' all ED visits in our study. These limitations of our study may therefore have influenced our results.

Conclusions

To our knowledge this is the first study to characterize the main causes of ED visits in a general cancer population at a tertiary-level care clinic from the Central-Eastern European region. It is also the first to identify independent predictors of ED use by patients with cancer - using a novel approach - based on the main cause (chief complaint) of their visit. We demonstrated that approximately one-fourth of the general cancer population visited the ED due to the progression or complications of their cancer disease and that these patients had a shorter overall survival than other patients with cancer. We also found that younger age, chief complaint of dyspnea, respiratory cancer, prior chemotherapy, immune/biological treatment, BSC/palliative care, or hospice care, oncological treatment 30 days prior to the ED visit, hospitalization and certain diagnoses given following ED admission were independent risk factors for a cancer-related ED visit. By gathering information about the predisposing factors of ED visits made by patients with cancer, there is a possibility for identifying risk groups, providing focused patient education, and other forms of non-emergent care.

Our results may provide important information for the development of algorithms intended to identify the needs of care of patients with cancer at the ED.

Abbreviations

ED: Emergency Department; CTAS: Canadian Triage and Acuity Scale; MSTR: Magyar Sürgősségi Triage Rendszer = Hungarian Emergency Triage System; ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BSC: Best Supportive Care; OR: Odds Ratio; OS: Overall Survival.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12873-022-00670-0>.

Additional file 1: Supplementary Table 1A. Types of cancer based on the reason for the ED visit.

Additional file 2: Supplementary Table 1B. Presenting symptoms based on the reason for the ED visit.

Additional file 3: Supplementary Table 1C. Diagnosis codes following ED presentation based on the reason for the ED visit.

Additional file 4: Supplementary Table 1D. Types of previous oncological care of patients based on the reason for the ED visit.

Acknowledgements

None.

Authors' contributions

MK was leader of the specialist expert panel, he collected and analyzed the data, and prepared the manuscript. VS participated in the study design and developed the system for the automated data collection. L Prenek, L Porcsa, GB, AS and BH were members of the specialist expert panel and collected the data. SB was member of the specialist expert panel, he reviewed and analyzed data. JG performed the statistical analysis, analyzed the data and prepared the manuscript. EP, IK and CV designed the study, analyzed the data, and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open access funding provided by University of Pécs. The study was funded by the University of Pécs "Dr. Pintér András Medical School Collaboration Foundation (University of Pécs Medical School – TANDEM, 2021" (Hungarian: ÁOK-KK Kollaborációs Alap (ÁOK-TANDEM 2021)"Dr. Pintér András kutatási alap"; 2021/04) Grant.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly due to data privacy of human patients but are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Ethical permission from the Regional Ethical Committee of the University of Pécs Medical School was gained before the research procedure under the reference number 8280-PTE2020. All methods were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the relevant guidelines and regulations. All experimental protocols were approved by the Regional Ethical Committee of the University of Pécs Medical School.

Consent from participants was not required according to the regulations of the Regional Ethical Committee of the University of Pécs Medical School since no individual identifiable patient data/images were used and/or presented in the current study, thus the need for informed consent for the present study was waived by the Regional Ethical Committee of the University of Pécs Medical School.

Competing interests

The authors declare that they have no conflicting interests.

Author details

¹Department of Emergency Medicine, Somogy County Kaposi Mór General Hospital, Tallián Gyula Street 20-32, Kaposvár 7400, Hungary. ²Department of Emergency Medicine, Semmelweis University, Üllői Street 78/A, Budapest 1082, Hungary. ³Department of Oncotherapy, University of Pécs Clinical Center, Édesanyák Street 17, Pécs 7624, Hungary. ⁴Department of Public Health Medicine, University of Pécs Medical School, Szigeti Street 12, Pécs 7624, Hungary. ⁵Department of Primary Health Care, University of Pécs Medical School, Rákóczi Street 2, Pécs 7623, Hungary.

Received: 20 December 2021 Accepted: 8 June 2022

Published online: 23 June 2022

References

- Atun R, Cavalli F. The global fight against cancer: challenges and opportunities. *Lancet* (London, England). 2018;391(10119):412–3 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407018/>. [cited 2022 Feb 11].
- Lash RS, Bell JF, Reed SC, Poghosyan H, Rodgers J, Kim KK, et al. A systematic review of emergency department use among cancer patients. *Cancer Nurs*. 2017;40(2):135–44.
- Kim YJ, Seo DW, Kim WY. Types of cancer and outcomes in patients requiring admission to the emergency department: A nationwide, population-based study, 2016–2017. *Cancer*. 2021;127(14):2553–61 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740270/>. [cited 2022 Feb 11].
- Barbera L, Paszat L, Chartier C. Indicators of poor quality end-of-life cancer care in Ontario. *J Palliat Care*. 2006;22(1):12–7.
- Cooper E, Hutchinson A, Sheikh Z, Taylor P, Townend W, Johnson MJ. Palliative care in the emergency department: A systematic literature qualitative review and thematic synthesis. *Palliat Med*. 2018;32(9):1443–54.
- Smith AK, Schonberg MA, Fisher J, Pallin DJ, Block SD, Forrow L, et al. Emergency department experiences of acutely symptomatic patients with terminal illness and their family caregivers. *J Pain Symptom Manag*. 2010;39(6):972–81.
- Stone SC, Mohanty S, Grudzen CR, Shoenberger J, Asch S, Kubrick K, et al. Emergency medicine physicians' perspectives of providing palliative care in an emergency department. *J Palliat Med*. 2011;14(12):1333–8.
- Caterino JM, Adler D, Durham DD, Yeung SCJ, Hudson MF, Bastani A, et al. Analysis of diagnoses, symptoms, medications, and admissions among patients with cancer presenting to emergency departments. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190979 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901049/>. [cited 2022 Feb 11].
- Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2683–8.
- Dufton PH, Drosdowsky A, Gerdtz MF, Krishnasamy M. Socio-demographic and disease related characteristics associated with unplanned emergency department visits by cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):647.
- Jayadevappa R, Malkowicz SB, Chhatre S, Gallo J, Schwartz JS. Racial and ethnic variation in health resource use and cost for prostate cancer. *BJU Int*. 2010;106(6):801–8.
- Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, Given BA. Utilization of services among elderly cancer patients—relationship to age, symptoms, physical functioning, comorbidity, and survival status. *Ethn Dis*. 2005;15(2 Suppl 2):S17–22.
- Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, Malkowicz SB. Variation in quality of care among older men with localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(11):2520–9.
- Hansen DG, Fox JP, Gross CP, Bruun JS. Hospital readmissions and emergency department visits following laparoscopic and open colon resection for cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(9):1053–61.
- Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive standardized report of complications of retroperitoneal and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57(3):371–86.
- Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(16):1108–17.
- Goyal RK, Wheeler SB, Kohler RE, Lich KH, Lin C-C, Reeder-Hayes K, et al. Health care utilization from chemotherapy-related adverse events among low-income breast cancer patients: effect of enrollment in a medical home program. *N C Med J*. 2014;75(4):231–8.
- Yeh Y-C, McDonnell A, Klinger E, Fowler B, Matta L, Voit D, et al. Comparison of healthcare resource use between patients receiving ondansetron or palonosetron as prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(3):179–85.
- Gyökeres T, Schäfer E, Szepes A, Vítális Z, Papp M, Altorjay I, Czákó L, Vincze Á, Bursics A, Kanizsai P, Berényi T. [Management of acute gastrointestinal bleeding. Multidisciplinary guideline proposal]. *Orvosi Hetilap*. 2020;161(30):1231–42. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31807>.
- Bullard MJ, Musgrave E, Warren D, Unger B, Skeldon T, Grierson R, et al. Revisions to the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS) Guidelines 2016. *CJEM*. 2017;19(52):S18–27.
- National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2018 Emergency Department Summary Tables. 2018 [cited 2022 Feb 11]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2018-ed-web-tables-508.pdf
- Kim JS, Seo DW, Kim YJ, Hong SI, Kang HG, Kim SJ, et al. Emergency Department as the Entry Point to Inpatient Care: A Nationwide, Population-Based Study in South Korea, 2016–2018. *J Clin Med*. 2021;10(8):1747 Available from: [/pmc/articles/PMC8072932/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740270/). [cited 2022 Feb 11].
- Subramanian S. Impact of Medicaid copayments on patients with cancer: lessons for Medicaid expansion under health reform. *Med Care*. 2011;49(9):842–7.
- McKenzie H, Hayes L, White K, Cox K, Fethney J, Boughton M, et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Supportive Care Cancer*. 2011;19(7):963–9.
- Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Supportive Care Cancer*. 2012;20(8):1589–99.
- Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? *CMAJ*. 2010;182(6):563–8 Available from: <https://www.cmaj.ca/content/182/6/563>. [cited 2022 Feb 11].
- Grant M, Ferrell BR, Rivera LM, Lee J. Unscheduled readmissions for uncontrolled symptoms. A health care challenge for nurses. *The Nursing Clinics of North America*. 1995;30(4):673–82.
- Livingston PM, Craike M, Considine J. Unplanned presentations to emergency departments due to chemotherapy induced complications: Opportunities for improving service delivery. *Australas Emerg Nurs J*. 2011;14(2):62–8.
- Prince RM, Powis M, Zer A, Atenafu EG, Krzyzanowska MK. Hospitalisations and emergency department visits in cancer patients receiving systemic therapy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2019;28(1):e12909.
- Philip J, Remedios C, Breen S, Weiland T, Willenberg L, Boughey M, et al. The experiences of patients with advanced cancer and caregivers presenting to Emergency Departments: A qualitative study. *Palliat Med*. 2018;32(2):439–46.
- Al-Otmy SS, Abduljabbar AZ, Al-Raddadi RM, Farahat F. Factors associated with non-urgent visits to the emergency department in a tertiary care centre, western Saudi Arabia: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e035951.
- McCusker J, Roberge D, Lévesque J-F, Ciampi A, Vadeboncoeur A, Larouche D, et al. Emergency department visits and primary care among adults with chronic conditions. *Med Care*. 2010;48(11):972–80.
- Sheridan P, Lyrtzopoulos G, Murphy JD, Thompson CA. Emergency department-mediated cancer diagnosis among older adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2019;37(27_suppl):139.
- Decker K, Lambert P, Galloway K, Bucher O, Pitz M, Goldenberg B, et al. Predictors of urgent cancer care clinic and emergency department visits for individuals diagnosed with cancer. *Curr Oncol (Toronto, Ont)*. 2021;28(3):1773–89.
- Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Cantor SB, Harle TS, Price KJ, et al. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. *Cancer*. 1996;78(6):1314–9.

36. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Price KJ, Manzullo EF, Weiser MA, et al. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manag.* 2000;20(5):318–25.
37. Verhoef M-J, de Nijs E, Horeweg N, Fogteloo J, Heringhaus C, Jochems A, et al. Palliative care needs of advanced cancer patients in the emergency department at the end of life: an observational cohort study. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1097–107.
38. van Brakel ISL, Stuiver MM, Euser SM, de Klerk GJ, van Stralen KJ. The use of in-hospital medical care for patients with metastasized colon, bronchus, or lung cancer. *Supportive Care Cancer.* 2021;29(11):6579–88.
39. Burt CW, McCaig LF, Simon AE. Emergency department visits by persons recently discharged from U.S. hospitals. *Natl Health Stat Rep.* 2008;(6):1–9.
40. Hansagi H, Olsson M, Sjöberg S, Tomson Y, Göransson S. Frequent use of the hospital emergency department is indicative of high use of other health care services. *Ann Emerg Med.* 2001;37(6):561–7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

